

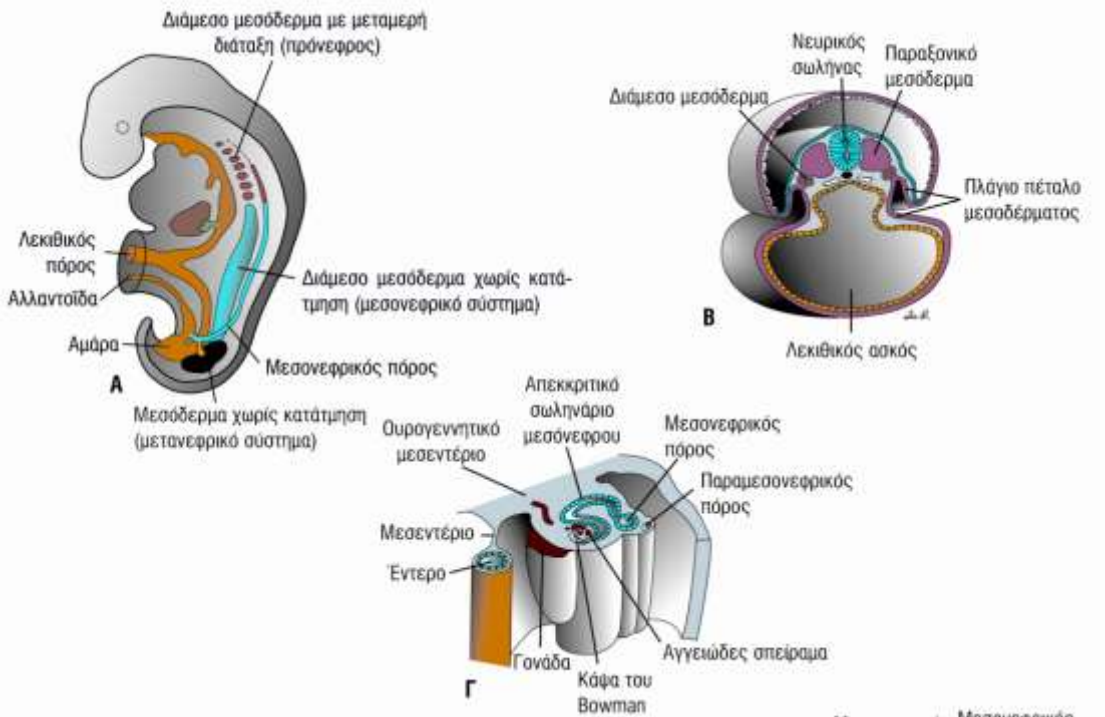
Ανάπτυξη ουροποιητικού συστήματος

Μ. Κουλούκουσα
Καθηγήτρια

Ανάπτυξη ουροποιητικού συστήματος

- Η ανάπτυξη του **ουροποιητικού συστήματος** είναι στενά συνδεδεμένη με την ανάπτυξη του **γεννητικού συστήματος**
- Ανάπτυξη ουρογεννητικού συστήματος από τρεις πηγές:
 - 1) το διάμεσο μεσόδερμα,
 - 2) το μεσοθήλιο (κοιλωματικό επιθήλιο) που επενδύει την περιτοναϊκή κοιλότητα και
 - 3) από το ενδόδερμα του ουρογεννητικού κόλπου
- Προέλευση των δύο συστημάτων από μια κοινή ακρολοφία του **διάμεσου μεσοδέρματος** που εντοπίζεται κατά μήκος του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος, σε οπισθοπεριτοναϊκή θέση

Διάμεσο μεσόδερμα



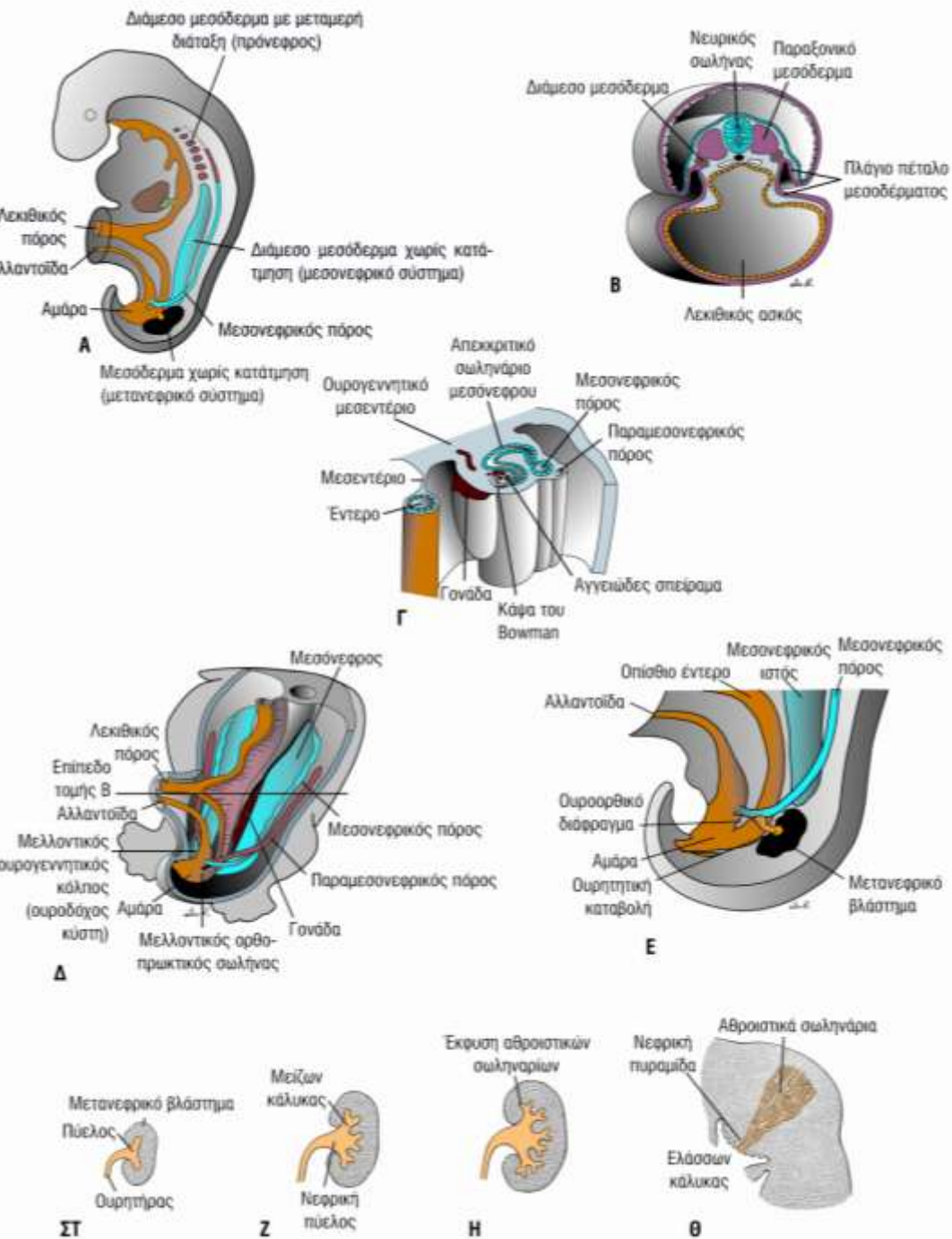
• Το διάμεσο μεσόδερμα από την κατώτερη τραχηλική έως την άνω θωρακική περιοχή → νεφρογόνο χορδή (4η εβδ)

• Στην τραχηλική περιοχή → μεταμερώς διαταγμένα αθροίσματα κυττάρων γνωστά ως **νεφροτόμια (πρόνεφρος)**

• Τα νεφροτόμια αναπτυξιακά ομόλογες δομές των λειτουργικών νεφρών στα κατώτερα σπονδυλωτά

• Τα τραχηλικά νεφροτόμια είναι μη λειτουργικά

εξαφανίζονται την 24η-25η ημέρα



•Οι μη λειτουργικοί **πρόνεφροι** αποτελούνται από λίγα σωληνάκια στο διάμεσο μεσόδερμα στην αυχενική περιοχή την 4η εβδ., όπου εκφυλίζονται στο τέλος της εβδομάδας αυτής

•Οι **μεσόνεφροι** (προσωρινά απεκκριτικά όργανα)

Καθώς υποστρέφει ο πρόνεφρος, στην θωρακική και οσφυϊκή περιοχή εμφανίζεται το δεύτερο νεφρικό σύστημα, ο **μεσόνεφρος**

Λειτουργικοί **μετάνεφροι (μόνιμοι νεφροί)**

•Σηματοδοτική δράση του παραξονικού μεσοδέματος → Έκφραση των γονιδίων **Lim-1** και **Pax-2** στο διάμεσο μεσόδερμα (μεταγραφικοί παράγοντες). Ο **Lim-1** απαραίτητος για τη συνάθροιση των μεσεγγυματικών κυττάρων και το σχηματισμό των νεφροτομιών του πρόνεφρου

•Ο **Pax-2** απαραίτητος για τη συνάθροιση των μεσεγγυματικών κυττάρων και το σχηματισμό των μεσονεφρικών σωληναρίων

Μεσόνεφροι

- πρώιμοι εμβρυϊκοί νεφροί-συμμετοχή στο σχηματισμό του γεννητικού συστήματος του άρρενος

- Ζεύγος επιμήκων ογκωμάτων εκατέρωθεν της μέσης γραμμής στα οποία αναπτύσσονται τα μεσонеφρικά σωληνάρια (στο μέσον του 2ου μήνα)

- Περιέχουν λειτουργικές νεφρικές δομές

- αγγειώδη σπειράματα

- κάψα του Bowman

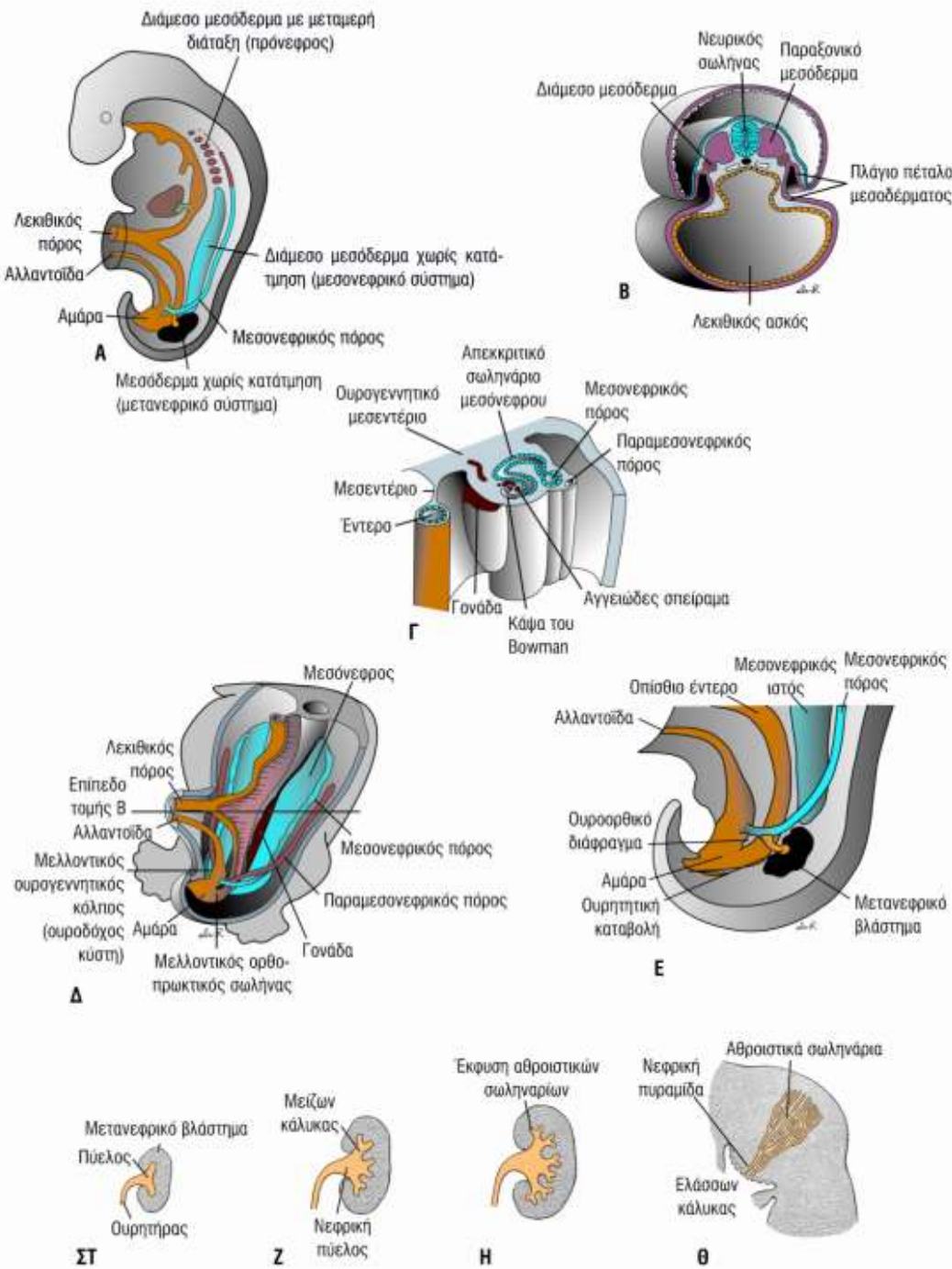
- μεσонеφρικά σωληνάρια

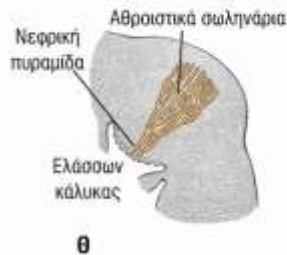
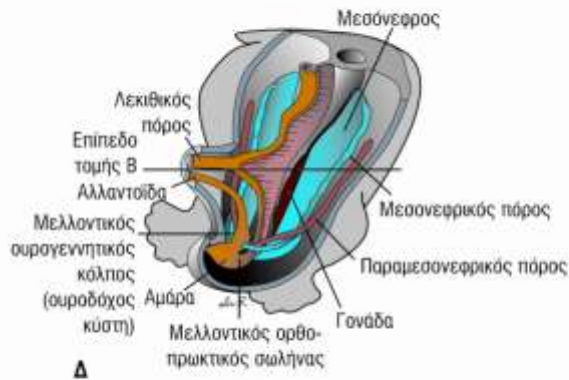
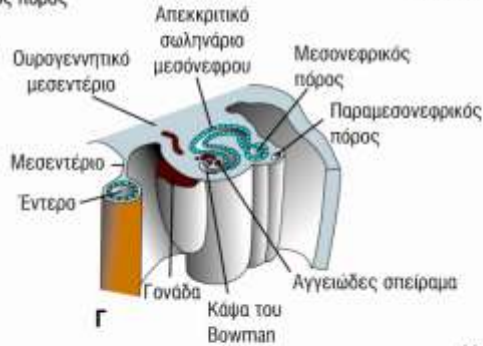
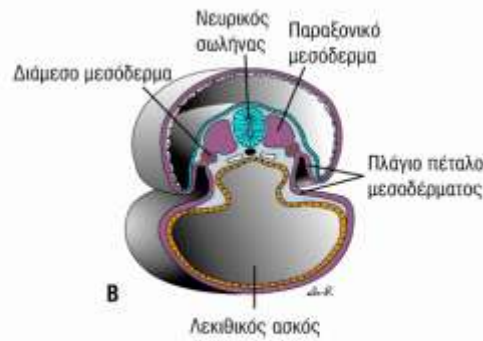
- μεσонеφρικός πόρος (πόρος του Wolff) (εμφάνιση την 24η ημέρα)

- κεφαλοουραία ανάπτυξη από την ανώτερη θωρακική έως το τρίτο οσφυϊκό επίπεδο

- κατά το σχηματισμό των ουραίων ζευγών υποστροφών των κρανιακών ζευγών

- τελικοί μεσόνεφροι -20 ζεύγη





• Ανάπτυξη του μεσонеφρικού πόρου αρχικά ως μια συμπαγή κυτταρική ράβδο, σημαντικός ο ρόλος της ινονεκτίνης της εξωκυττάριας ουσίας, μετατροπή σε πόρο υπό την επίδραση της **BMP4 (bone morphogenetic protein)** από το υπερκείμενο εξώδερμα

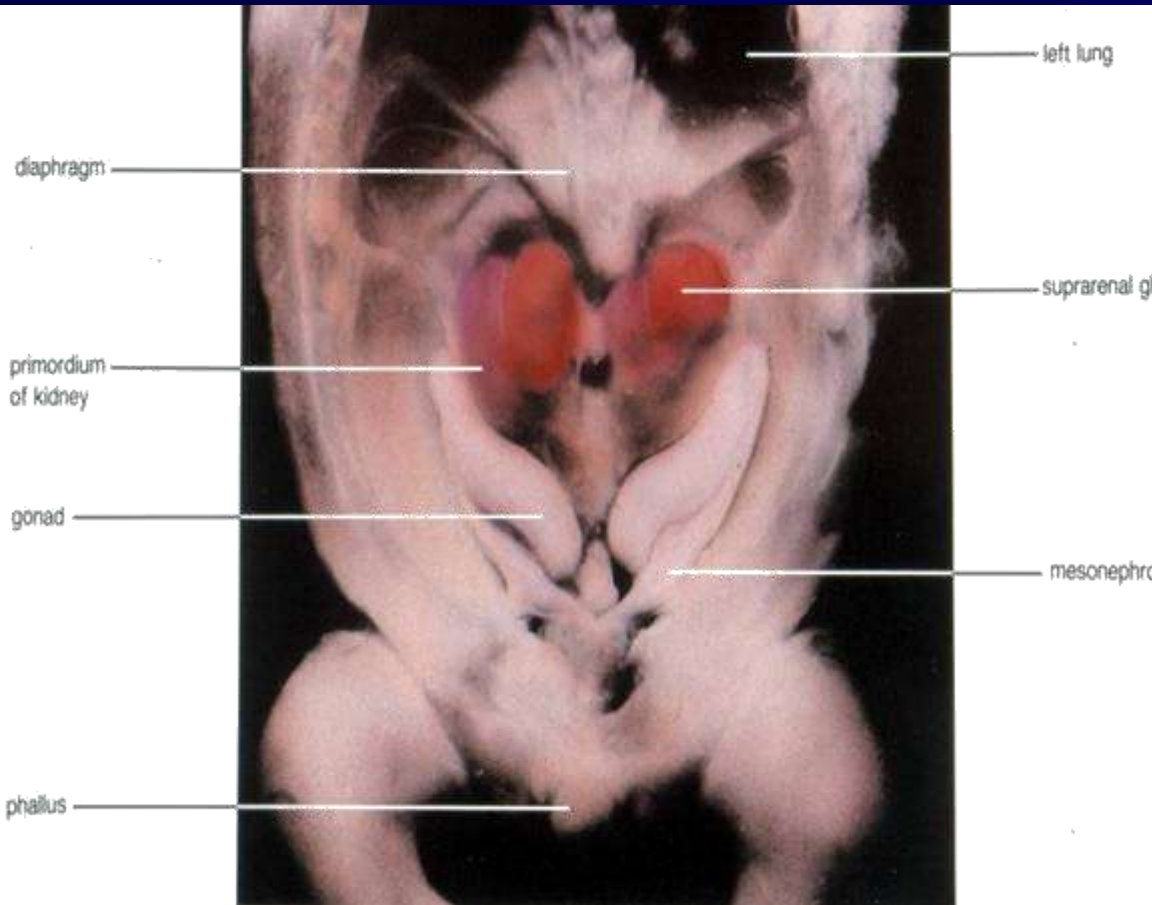
• Ανάπτυξη της γονάδας στην έσω πλευρά του μεσόνεφρου, σχηματισμός της **ουρογεννητικής ακρολοφίας**

• 6η-10η εβδ. -σχηματισμός μικρής ποσότητας ούρων

• Εκφύλιση στο τέλος του 2ου μήνα με κεφαλουραία διάταξη

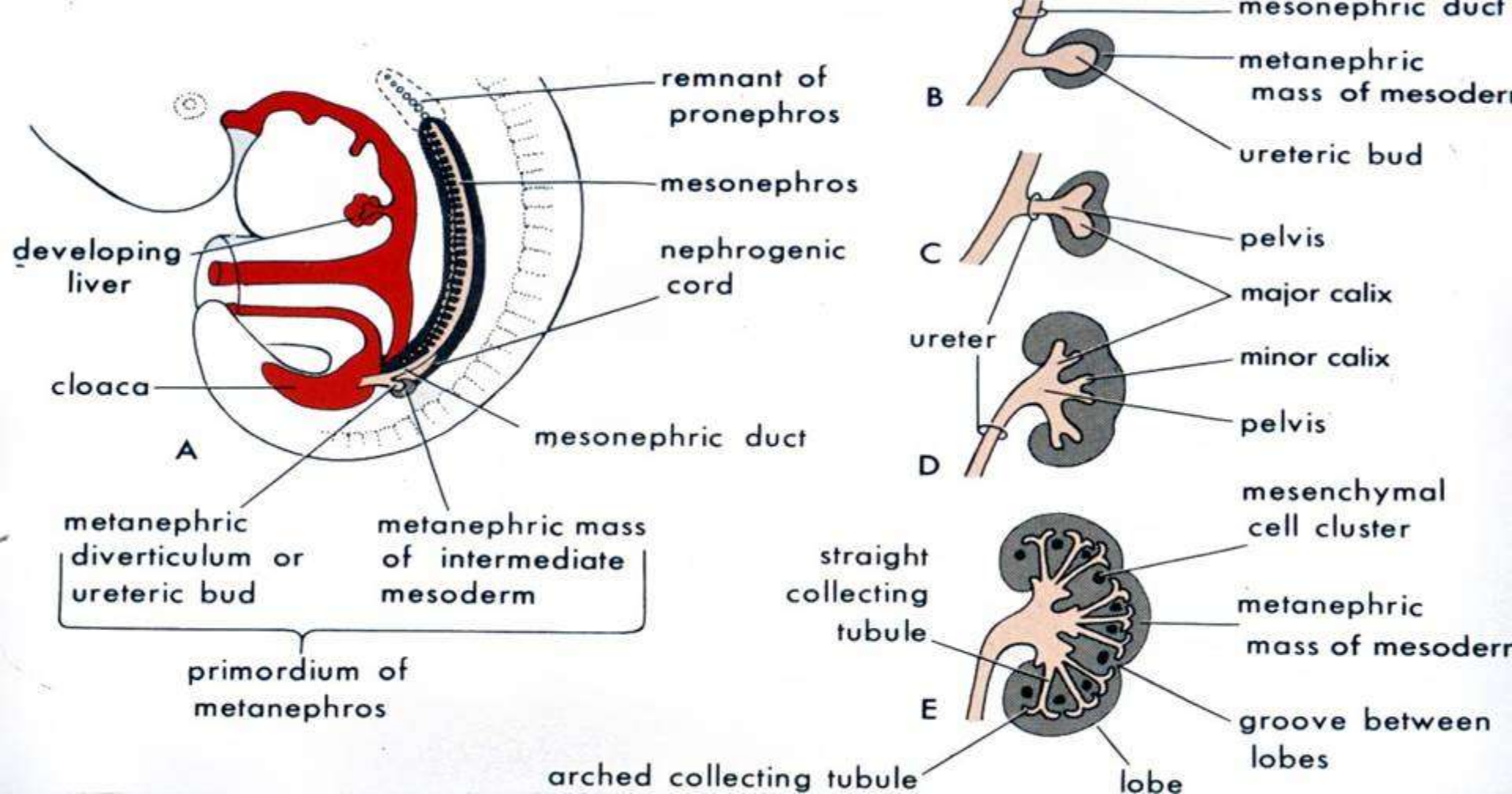
• Μικρός αριθμός ουραίων απεκκριτικών σωληναρίων και ο μεσонеφρικός πόρος παραμένουν στο άρρεν-εξαφανίζονται στο θήλυ, μόνο υποτυπώδη υπολείμματα

• Ο μεσонеφρικός πόρος συνδέει τους νεφρώνες του μεσόνεφρου (μερικοί εκ' των οποίων είναι λειτουργικοί) με τον ουρογεννητικό κόλπο (τη μελλοντική ουροδόχο κύστη)



Ηλικία εμβρύου 54 ημ.

Ουρογεννητική ακρολοφία
• Έως την 6η εβδ. Τα
θωρακικά τμήματα του
μεσόνεφρου έχουν
εκφυλιστεί και το νεφρικό
σύστημα αντιπροσωπεύεται
από μια αδιάτμητη ωοειδή
μάζα διάμεσου
μεσοδέρματος, από τη
μεσοκοιλιακή επιφάνεια
της οποίας προβάλλει η
αναπτυσσόμενη **γονάδα**
• Οι δύο αυτές δομές
απαρτίζουν την
ουρογεννητική ακρολοφία



Μετάνεφρος ή μόνιμος νεφρός-εμφάνιση στο τέλος της 5ης εβδ.

Οι απεκκριτικές μονάδες του αναπτύσσονται από:

- Την ουρητηρική καταβολή που παράγει τον ουρητήρα νεφρική πύελο, τους κάλυκες και αθροιστικά σωληνάκια
- το μετανεφρικό μεσέγχυμα ή μεσόδερμα(μετανεφρογόνο βλάστημα) που παράγει τους νεφρώνες

Η ουρητηρική κάλυκα και το μετανεφρικό μεσέγχυμα υφίστανται αμοιβαίες επαγωγικές αλληλεπιδράσεις

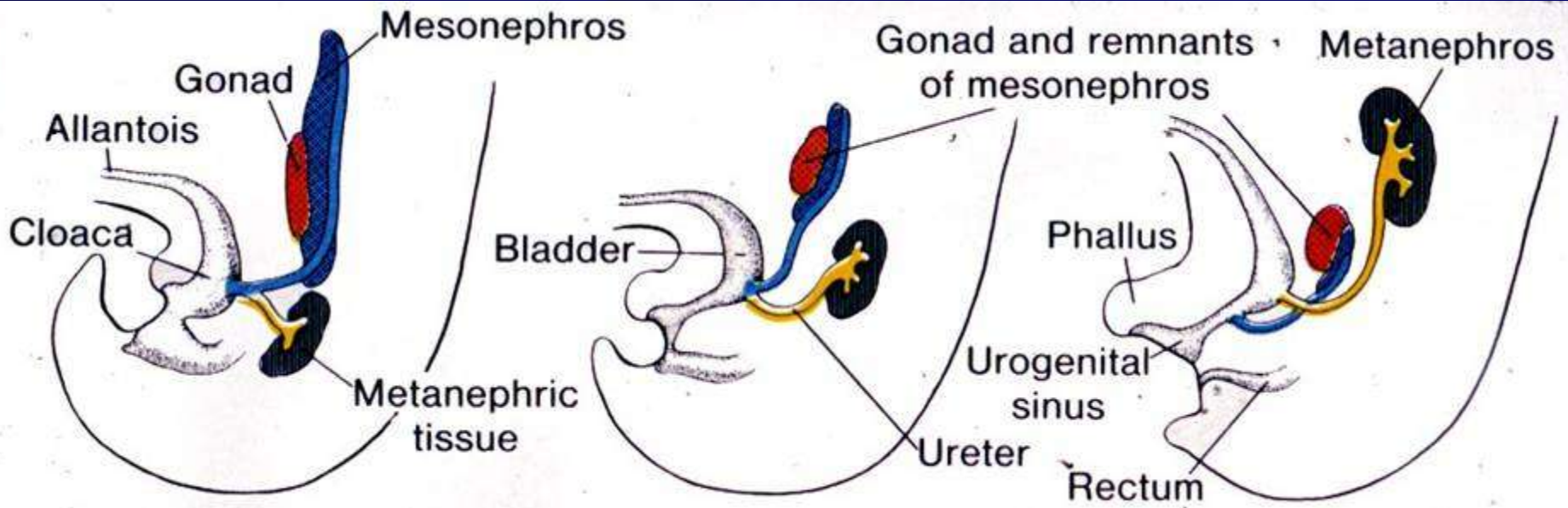


Figure 15-8. Ascent of the kidney. Note the change in position between the metanephros and mesonephric system. The mesonephric system degenerates almost entirely and only a few remnants persist in close contact with the gonad. In both the male and female embryo the gonad descends from its original level to a much lower position.

Αρχικά οι νεφροί στην πύελο, σταδιακά ανέρχονται στην κατώτερη σφυϊκή χώρα λόγω της δυσανάλογης αύξησης της σφυϊκής και ιεράς χώρας και της ελάττωσης της κυρτότητας του σώματος

Αθροιστικό σύστημα

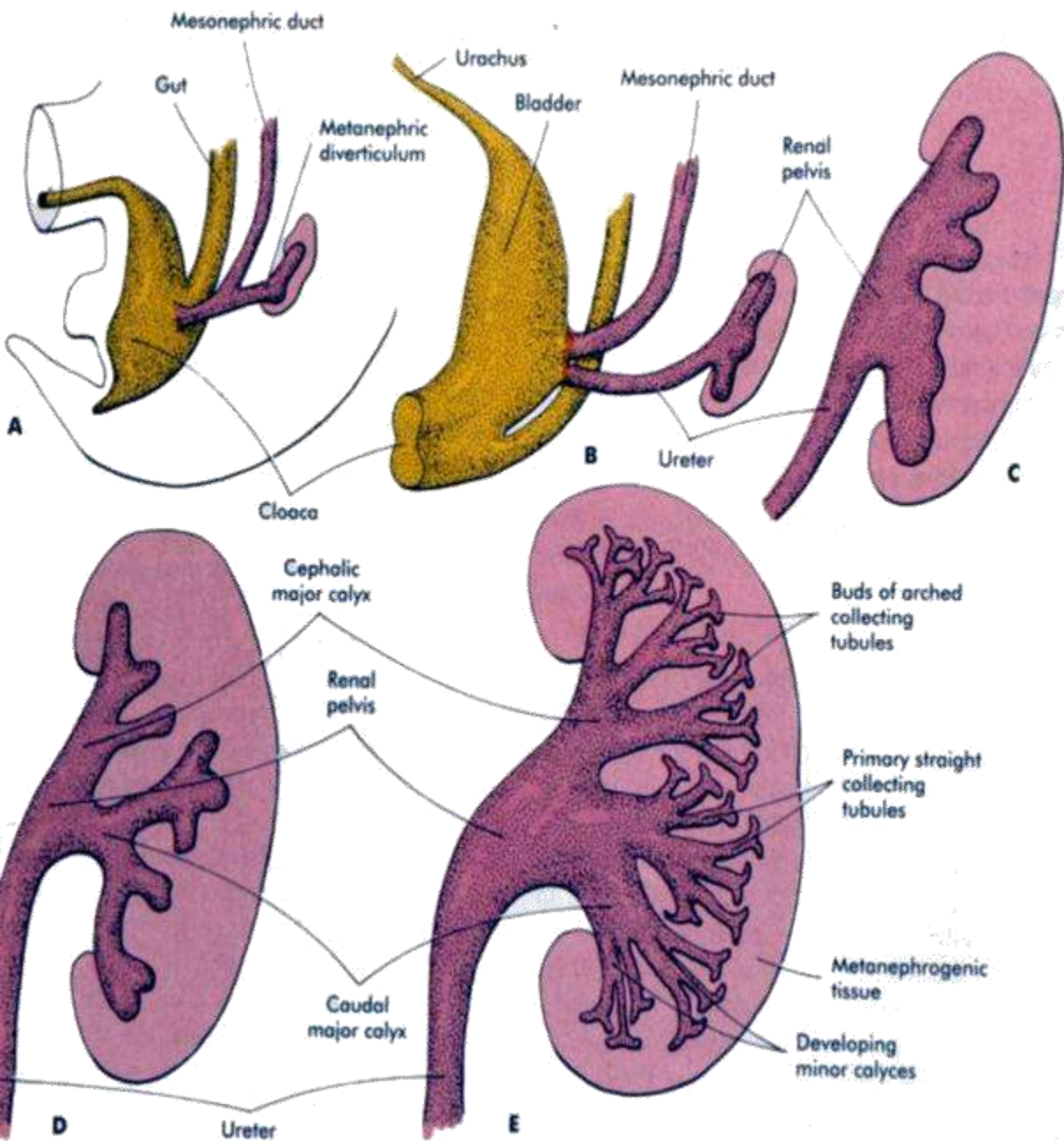
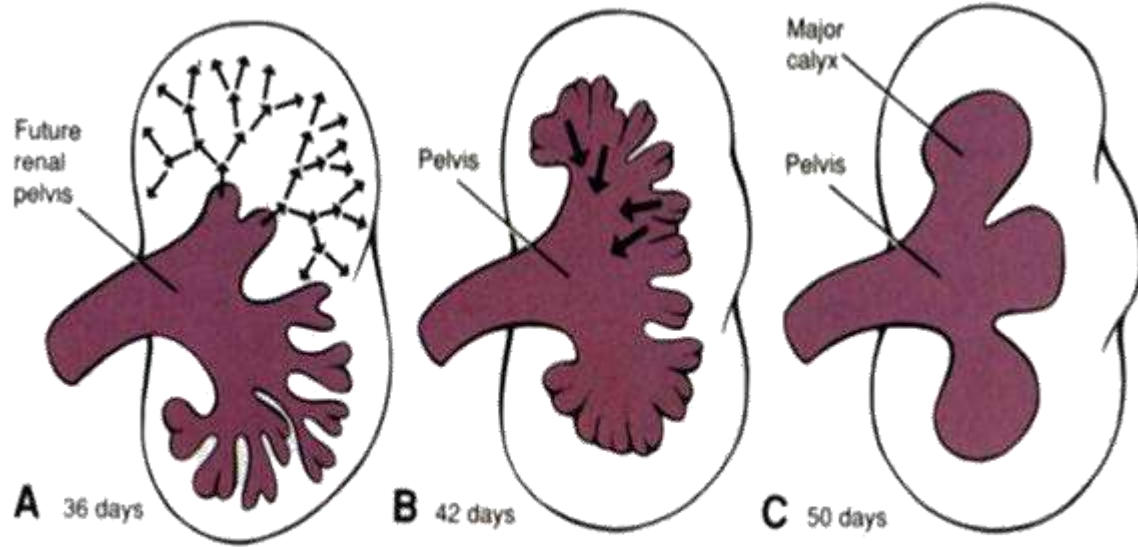


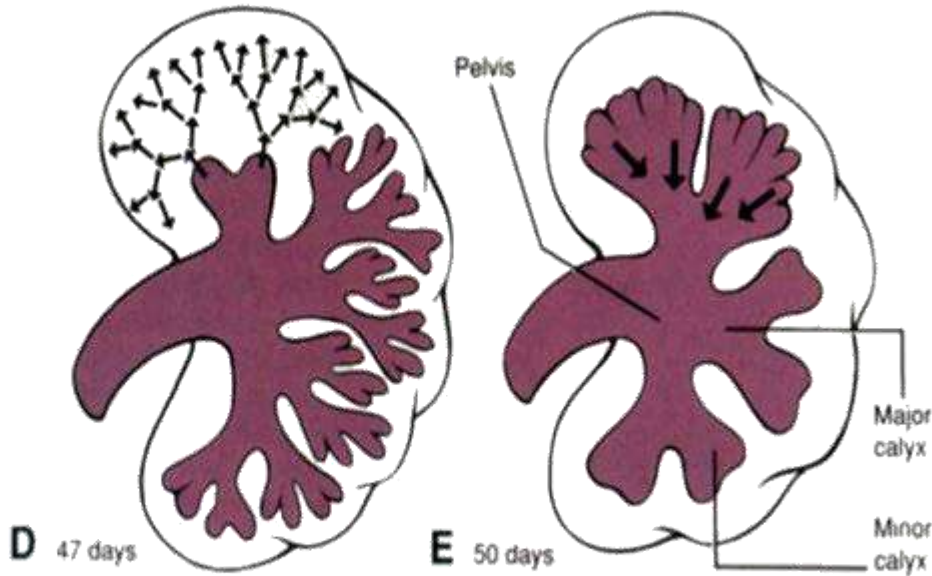
FIG. 17-8 Later changes in the development of the metanephros.

- Η ουρητηρική καταβολή προέρχεται από εκβλάστηση του μεσонеφρικού πόρου πλησίον της εκβολής του στην αμάρα (28η ημέρα)
- Κάθε ουρητηρική καταβολή εισχωρεί στο μετανεφρικό μεσέγγυμα που την περιβάλλει σαν καλύπτρα
- Διεύρυνση του άκρου της , σχηματισμός αρχικής ληκύθου από την οποία παράγεται η **νεφρική πύελος**
- Το σύστημα των αθροιστικών πόρων σχηματίζεται από συνεχείς διακλαδώσεις της ουρητηρικής καταβολής



← Four generations of bifurcations →

← Resorption →



← Branchings →

← Resorption →

Ανάπτυξη της πυέλου και των καλύκων-Αθροιστικό σύστημα

- Απόσχιση της νεφρικής πυέλου σε κεφαλικό και ουραίο τμήμα, τους μελλοντικούς μείζονες και ελάσσονες κάλυκες
- 6η εβδ. → έναρξη διακλάδωσης της ουρητηρικής καταβολής 4 φορές, 16 κλάδους
- Διαμέσου της απόπτωσης και της διεύρυνσης τα τμήματα της ουρητηρικής καταβολής που προκύπτουν από τις πρώτες γενεές διακλαδώσεων συγχωνεύονται και σχηματίζουν τους **μείζονες κάλυκες**. Έως την 7η εβδ. -Οι επόμενες 4 γενεές διακλαδώσεων συνενώνονται στους **ελάσσονες κάλυκες**
- Έως την 32η εβδ. 15 γενεές διακλαδώσεων σχηματίζουν 1-3 εκατομμύρια κλάδους, τα μελλοντικά αθροιστικά σωληνάρια και πόρους τα οποία συγκλίνουν στους ελάσσονες κάλυκες για το σχηματισμό των **νεφρικών πυραμίδων**
- Η επιμήκυνση του εγγύς άκρου της κάθε ουρητηρικής καταβολής σχηματίζει τους **ουρητήρες**

Το απεκκριτικό σύστημα

- Τα κύτταρα της καλύπτρας του μετανεφρικού ιστού υπό την επαγωγική επίδραση του αθροιστικού σωληναρίου σχηματίζουν τους νεφρώνες → κάψα του Bowman, εγγύς και άπω εσπειραμένο σωληνάριο, αγκύλη του Henle
- Τα σωληνάρια +αγγειώδη σπειράματα=νεφρώνας
- 10η εβδ. → ένωση του νεφρώνα με τα αθροιστικά σωληνάρια, λειτουργικοί μετάνεφροι
- Στη γέννηση οι νεφροί λοβωτή όψη, εξαφάνιση της λόβωσης στην παιδική ηλικία

- Οι νεφροί στην εμβρυϊκή ζωή δεν λειτουργούν για την απέκκριση άχρηστων ουσιών - (η λειτουργία αυτή επιτελείται από τον πλακούντα)
- Λειτουργική ωρίμανση των νεφρών μετά τη γέννηση
- Ο σχηματισμός ούρων συνεχίζεται στη διάρκεια της όψιμης εμβρυϊκής περιόδου
- Έναρξη της λειτουργίας των νεφρών την 12η εβδομάδα , αύξηση του ρυθμού διήθησης μετά τη γέννηση
- Έκκριση των ούρων στο αμνιακό υγρό, κατάποση των ούρων από το έμβryo και απορρόφησή τους από το έντερο, είσοδος στην αιματική κυκλοφορία. Κατόπιν ακολουθεί η διήθησή του από του νεφρώνες και απεκκρίνεται (ούρα όψιμου εμβρύου) πίσω στην αμνιακή κοιλότητα
- Τα εμβρυϊκά ούρα σημαντικά για τη συμπλήρωση του αμνιακού υγρού
- Αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία
μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού → **ολιγοϋδράμνιο** (ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά μετά τη γέννηση αποθνήσκει)

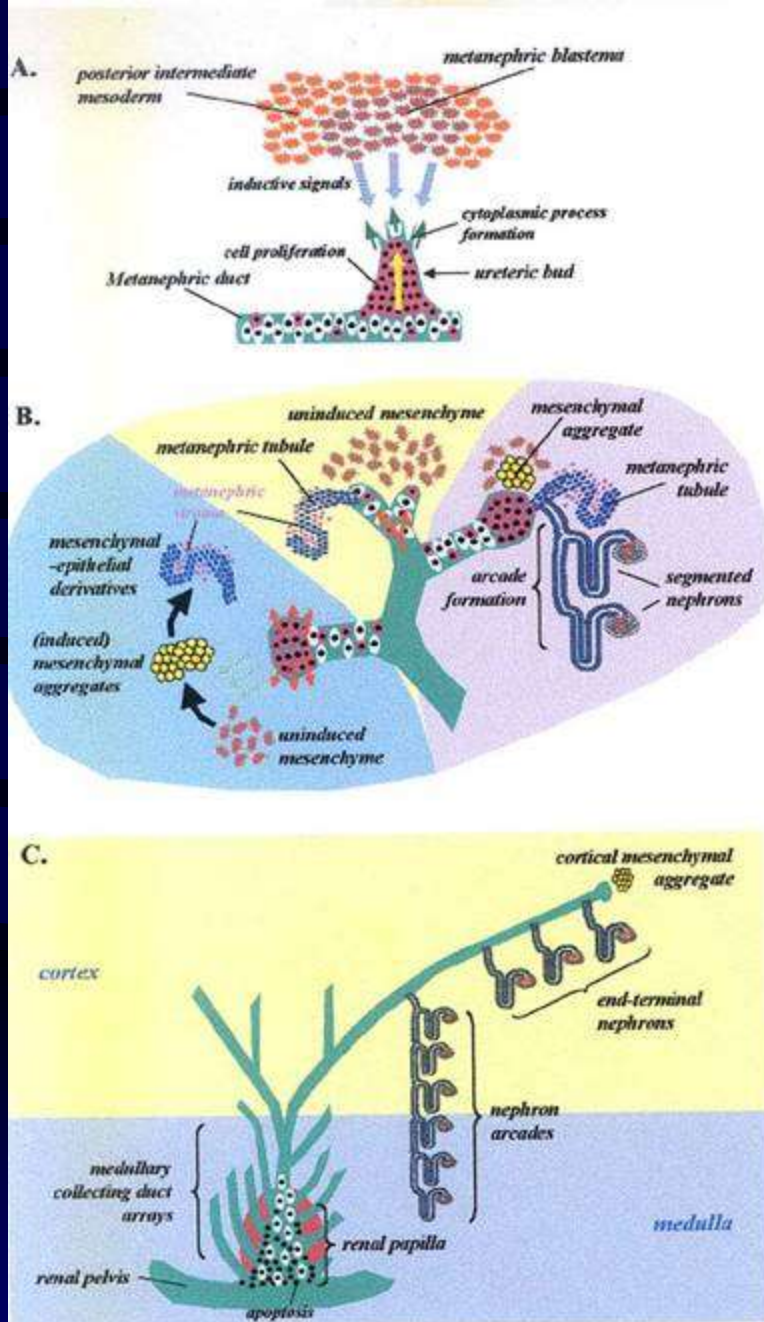
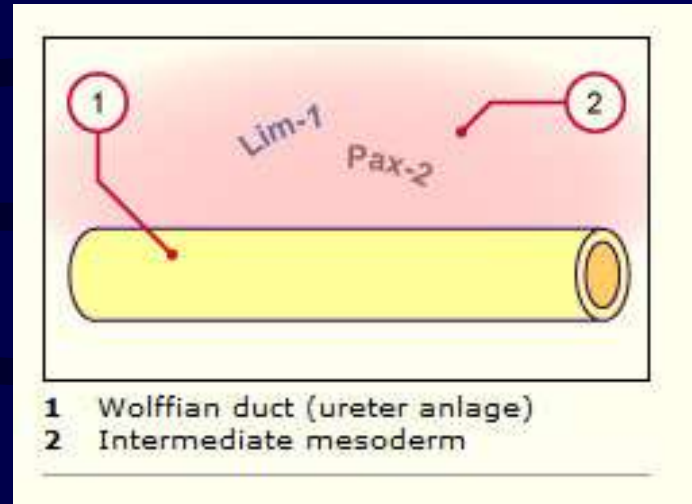


Fig. 1 Stages of renal branching morphogenesis and nephron formation. **A.** Ureteric bud outgrowth. A subpopulation of posterior intermediate mesoderm cells (termed the metanephric blastema) secretes factors that induce outgrowth (yellow arrow) of the ureteric bud from the adjacent metanephric duct. Cell proliferation (pink cells with black nuclei) and the extension of cytoplasmic processes evident at the leading edges of ureteric bud cells (indicated by green arrows) may be cellular events that contribute to this morphogenetic process. **B.** Ureteric bud branching and nephron induction. The cartoon illustrates induction of metanephric mesenchyme by the branched ureteric bud (Blue zone), ureteric bud branching and nephron formation (Yellow zone), and nephron arcade formation (Pink zone). (Blue zone) Growth and branching of the ureteric bud occurs through reciprocal inductive interactions with the metanephric mesenchyme. Expanded ureteric bud branch tips (termed ampullae) demonstrate a high rate of cell proliferation (pink cells with black nuclei). In contrast, ureteric bud stalks exhibit lower rates of cell proliferation. Ampullae induce a program of mesenchymal-epithelial transformation in surrounding mesenchymal cells. A subpopulation of induced mesenchyme differentiates along a non-epithelial lineage to become stromal cells (small pink cells). (Yellow zone) Following induction of mesenchyme, ampullae divide (red arrows) and generate new branches. Epithelial differentiation of induced mesenchyme proceeds through distinct morphogenetic stages resulting in the formation of metanephric tubules. Fusion of a metanephric tubule to a ureteric bud branch constitutes for-

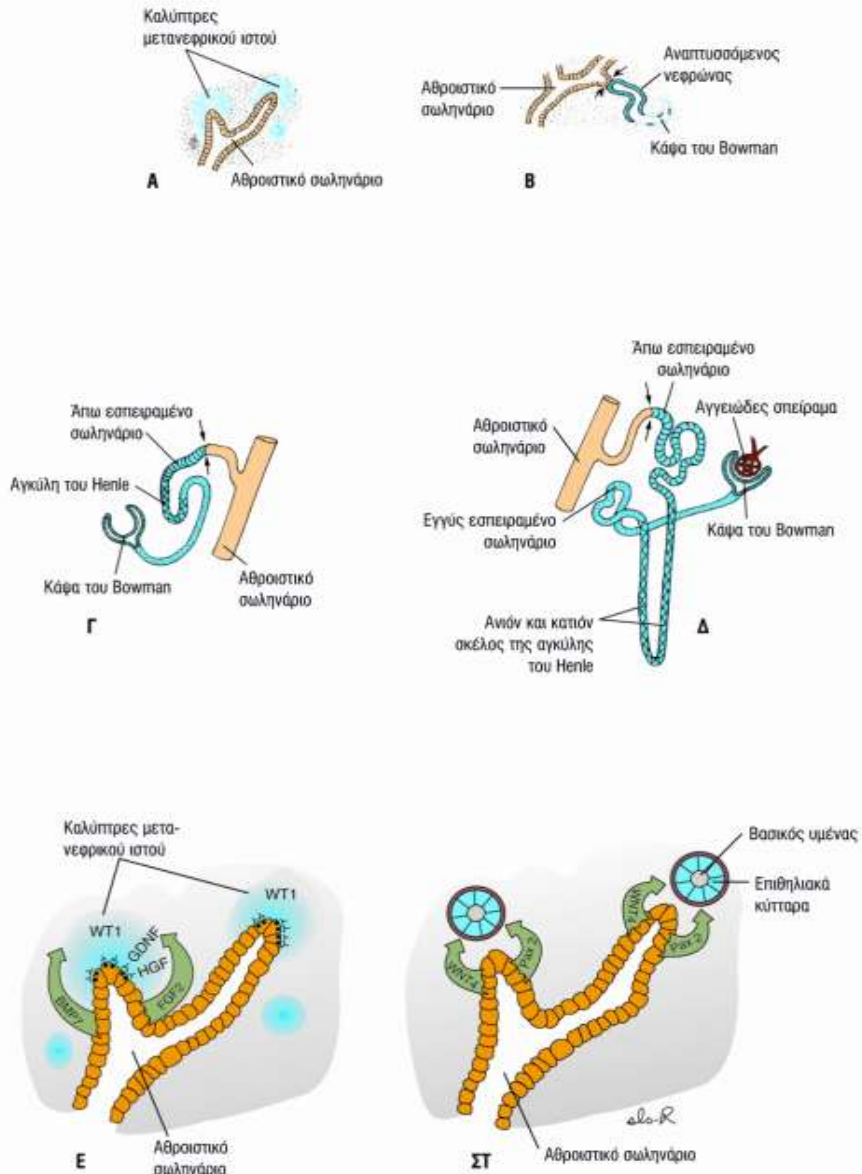
In vitro γενετικές μελέτες δείχνουν ότι βασικοί ρυθμιστές της νεφρικής μορφογένεσης είναι:

- Μεταγραφικοί παράγοντες
- Αυξητικοί παράγοντες
- Σηματοδοτικά πεπτίδια κυτταρικής επιφανείας
- Οι κυτταρικές διεργασίες περιλαμβάνουν τον:
κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την αλλαγή στο κυτταρικό σχήμα και την κυτταρική κινητικότητα



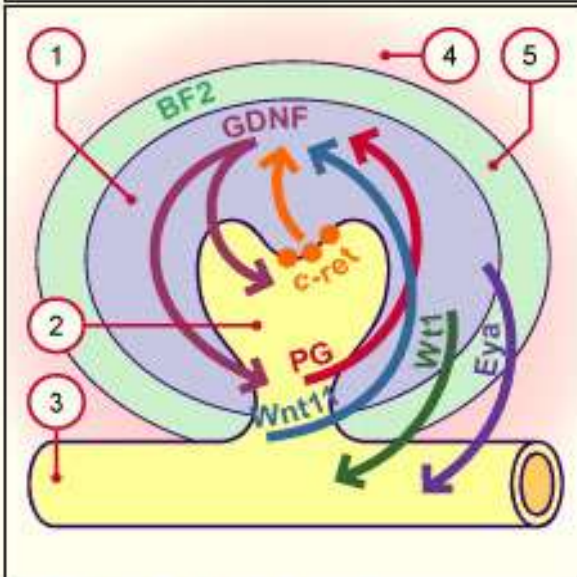
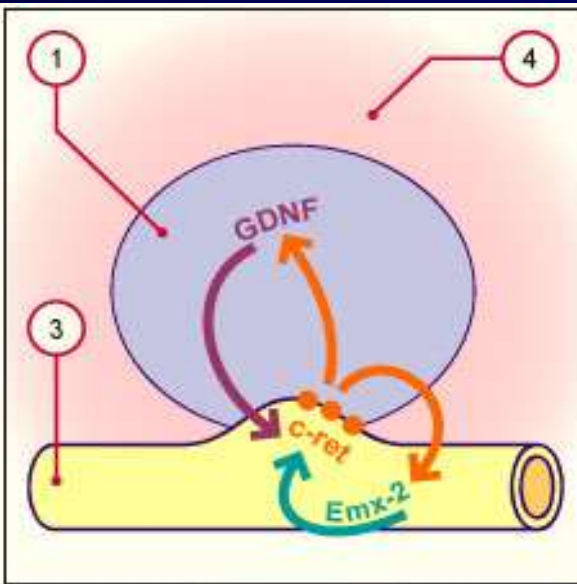
- Έκφραση των ομοιωτικών γονιδίων προκαλούν τη διαφοροποίηση της ουρογεννητικής ακρολοφίας σε κοιλιακό και ραχιαίο τμήμα
- Έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων **Lim-1** και **Pax-2** στο διάμεσο νεφρογόνο μεσόδερμα
- Η αδρανοποίηση των ανωτέρω γονιδίων προκαλεί νεφρική αγενεσία καθώς και απουσία της ουροποιητικής απεκκριτικής οδού

Μοριακός έλεγχος της ανάπτυξης του μετάνεφρου



Από την καλύπτρα του μετάνεφρικού ιστού έκφραση του **WT1** (γονίδιο κύριου ελέγχου για την ανάπτυξη του νεφρού) → ρυθμίζει τη παραγωγή του **νευροτροφικού παράγοντα νευρογλοιακής προέλευσης** (GDNF, glial derived neurotropic factor) και του **αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων** (HGF) από το **μετάνεφρικό μεσόδερμα** → επάγουν τη διακλάδωση της ουρητηρικής καταβολής

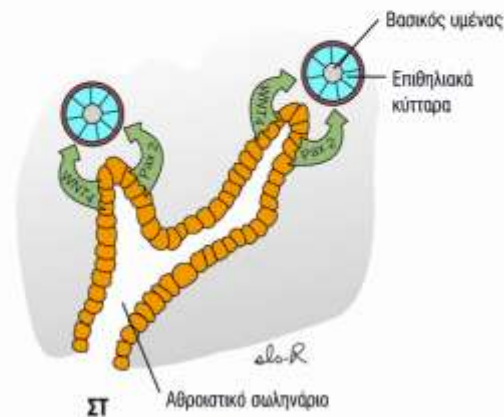
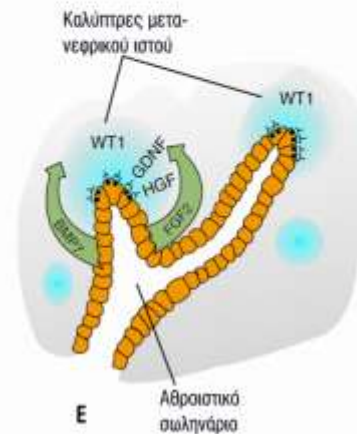
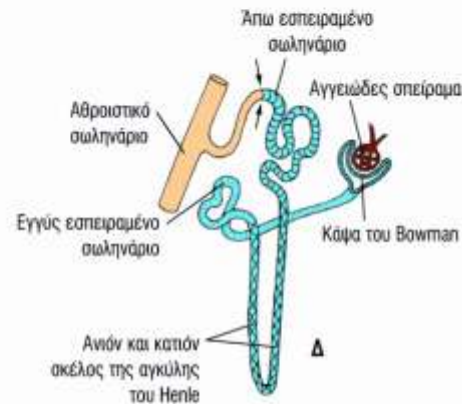
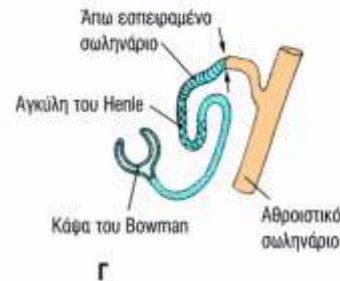
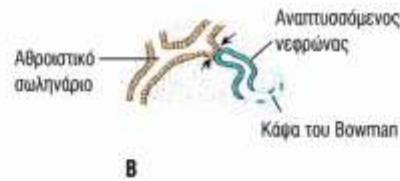
- Υποδοχέας του GDNF στα κύτταρα της ουρητηρικής καταβολής ο **RET (c-Ret)**, με δράση κινάσης της τυροσίνης και υποδοχέας ο **MET** για τον HGF



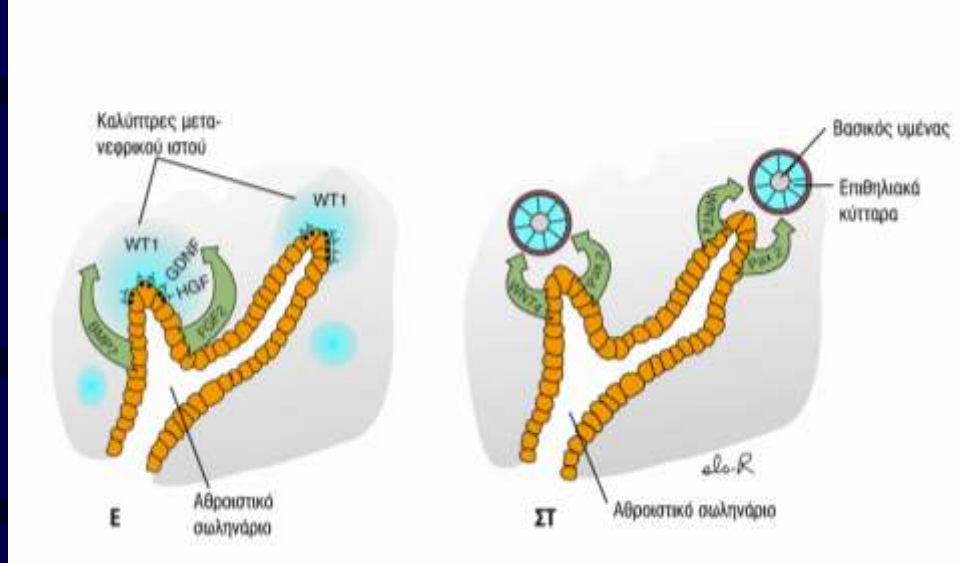
- 1 Mesonephros blastema
- 2 Ureter anlage
- 3 Mesonephric duct (Wolffian duct)
- 4 Intermediate mesoderm
- 5 Stroma

Η έκφραση του c-ret από τα επιθηλιακά κύτταρα της ουρητηρικής καταβολής εξαρτάται από τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα Emx-2 (empty spiracles homolog 2)

Η έκφραση των **FGF-2** και **BMP7** από τα κύτταρα της ουρητηρικής καταβολής εμποδίζει την απόπτωση και επάγει τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κυττάρων του μετανεφρικού μεσεγχύματος, διατηρούν την έκφραση του **Wt1**



Το γονίδιο του όγκου του **Wilm's (WT1)** αποτελεί το κυρίαρχο γονίδιο ελέγχου (master gene) και καθιστά το μεσέγχυμα ικανό να απαντά στην επαγωγική δράση της ουρητηρικής καταβολής



• Έκφραση στην ουρητηρική καταβολή των αυξητικών παραγόντων **FGF-2** (fibroblast growth factor-2) και **BMP7** (bone morphogenetic protein 7) και της κυτοκίνης **LIF** (leukemia inhibitory factors) → μεσεγχυματική συμπύκνωση των μεσεγχυματικών κυττάρων στο μετανεφρικό μεσόδερμα

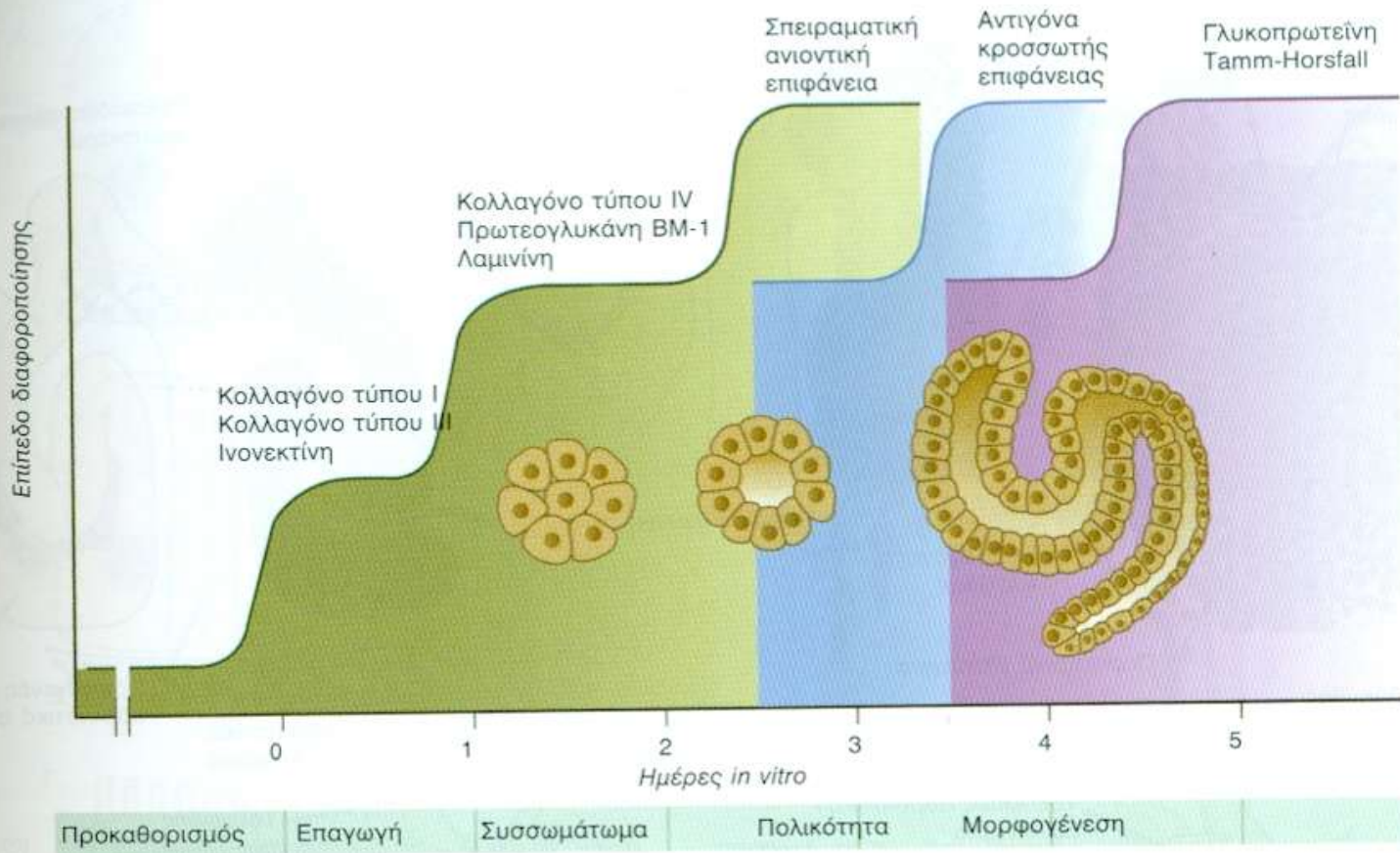
▪ Μεσεγχυματικός-επιθηλιακός μετασχηματισμός του μετανεφρικού μεσεγγύματος (σημαντικό ρόλο η έκφραση των **Pax-2** και **Wnt-4**)

• Η έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων **Pax-2** και **Wnt-4** από την ουρητηρική καταβολή → σημαντικό ρόλο στο μεσεγχυματικό-επιθηλιακό μετασχηματισμό για το σχηματισμό των νεφρώνων

- Το **Pax-2** εκφράζεται και από το μετανεφρικό μεσέγγυμα μετά την επαγωγή της έκφρασής του από την ουρητηρική καταβολή
- Το **Wnt-4** εκφράζεται και από το μετανεφρικό μεσέγγυμα → επαγωγή της διακλάδωσης της ουρητηρικής καταβολής

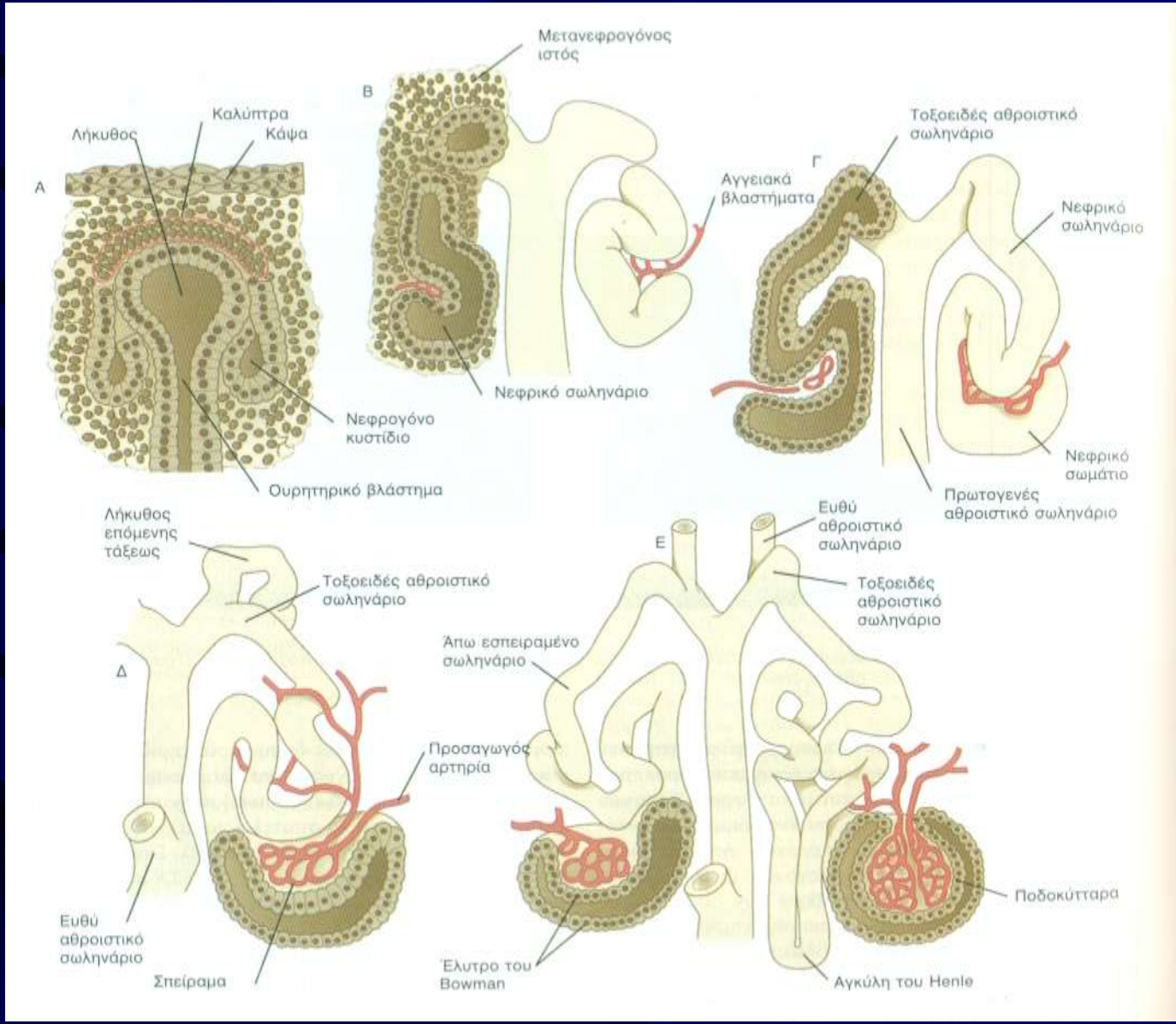
Η αλληλεπίδραση της ουρητηρικής καταβολής και του μετανεφρικού μεσεγχύματος κλασσικό παράδειγμα επαγωγής

- Πριν την επαγωγή το μετανεφρικό μεσόδερμα περιέχει
 - κολλαγόνο τύπου I , II , III και ινονεκτίνη (μόρια μεσεγχυματικού τύπου)
- Μετά την επαγωγή τα κύτταρα του μετανεφρικού μεσεγχύματος συμπυκνώνονται εμφανίζουν πολικότητα και εκφράζουν επιθηλιακού τύπου πρωτεΐνες (μεσεγχυματικός-επιθηλιακός μετασχηματισμός), όπως:
 - κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη, την πρωτεογλυκάνη θειϊκή ηπαράνη στη βασική μεμβράνη
 - Κατόπιν συντίθενται τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, όπως **syndecan** και **E καδερίνη**



Πολυφασικός καθορισμός και διαφοροποίηση του μετανεφρικού Μεσοδέρματος ποντικού in vitro.

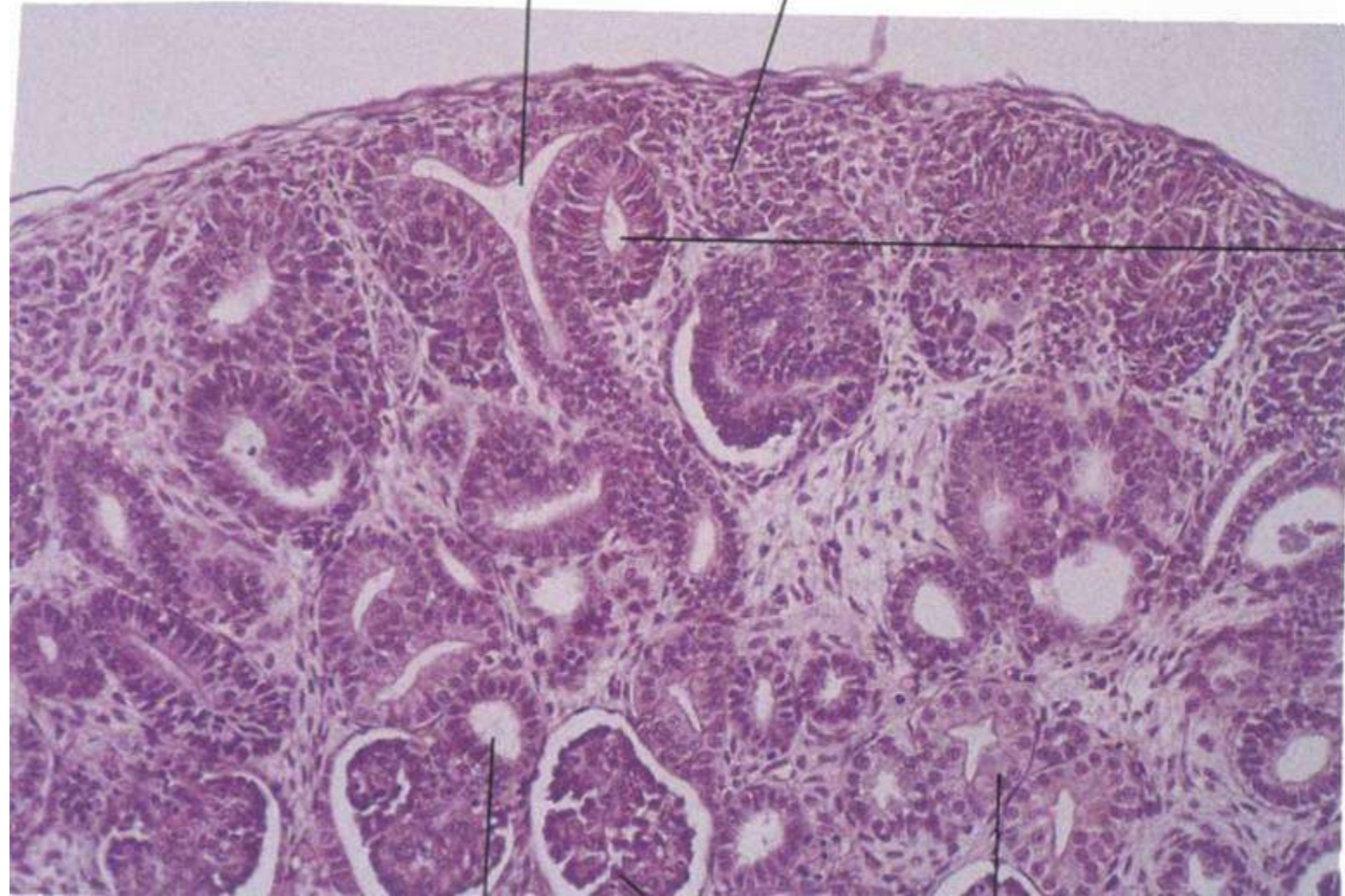
- Σηματοδοτικά μόρια από το μετανεφρικό μεσόδεσμα επάγουν την επιμήκυνση της ουρητηρικής καταβολής
- Η ουρητηρική καταβολή επάγει το μετανεφρικό μεσόδεσμα για την εγκαθίδρυση σε αυτό δύο κυτταρικών σειρών: τα στρωματικά προγονικά κύτταρα και το νεφρογόνο μεσέγγυμα → καταβολή νεφρικού σωματίου, εγγύς, άπω εσπειραμένου σωληναρίου, αγκύλης του Henle
- Η καταβολή του νεφρικού σωματίου αρχικά σχήματος κόμμα και κατόπιν σχήματος S



Στάδια της ανάπτυξης μετανεφρικού σωληναρίου

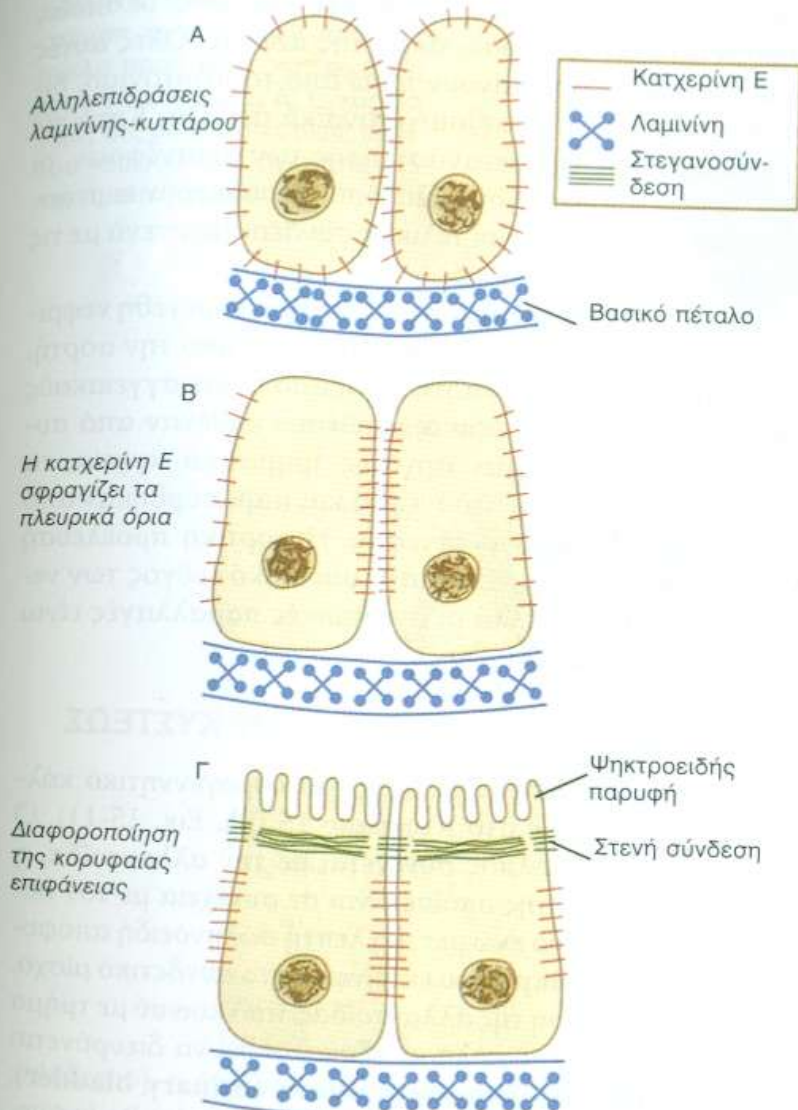
arched collecting tubule
of permanent kidney

metanephric mesoderm



metanephric
vesicle

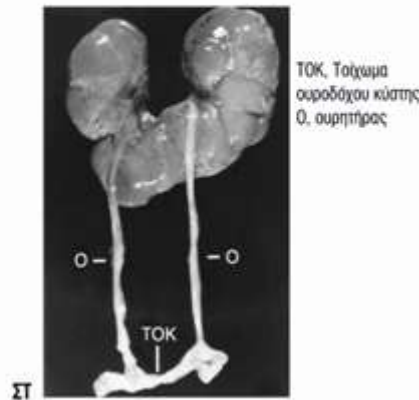
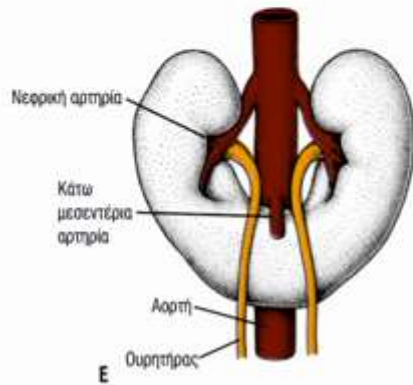
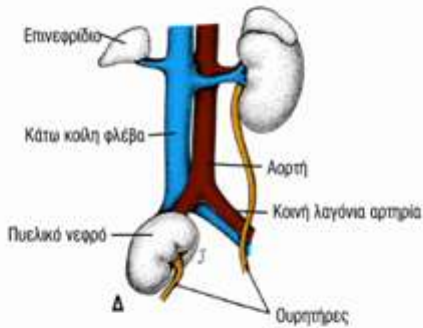
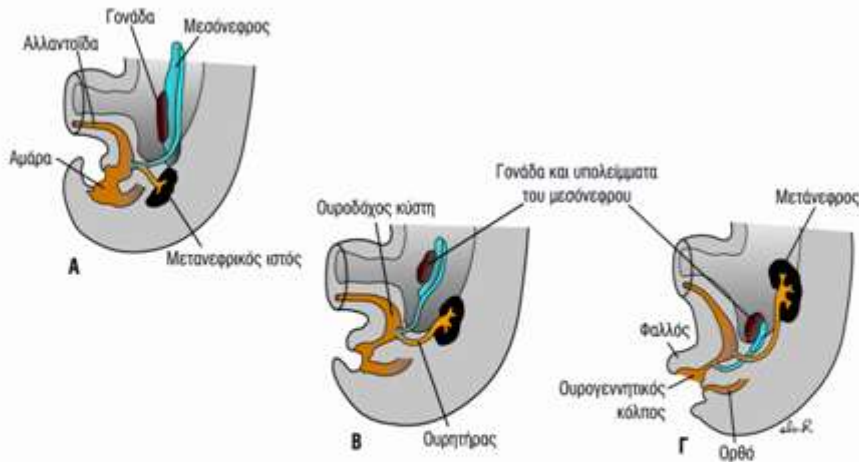
- Τα κύτταρα του μεσαγγείου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειώδους σπειράματος προέρχονται από εξωγενή κύτταρα που διεισδύουν στο νεφρικά σωμάτια σχήματος S
 - Υπεύθυνος για τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων ο παράγοντας παρόμοιος με τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (FGF) που απελευθερώνεται από το μετανεφρικό μεσόδερμα
- Κατά τη διαφοροποίηση των υπολοίπων σωληναρίων του νεφρώνα εκφράζονται στα μετασχηματισθέντα επιθηλιακά κύτταρα:
 - η γλυκοπρωτεΐνη ουβομορουλίνη (uromodulin, E καδερίνη) στα πλάγια όρια των κυττάρων
 - αντιγόνα της ψηκτροειδούς παρυφής και η γλυκοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall



EΙΚΟΝΑ 16-7. Σχηματισμός σειρών τόξων νεφρών κατά την ανάπτυξη του ανθρώπινου μετανέφρου. **A**, Πρώιμα στάδια. **B**, Διάταξη των νεφρών κατά τη γέννηση. (Βασισμένη στη μελέτη Osathanondh V, Potter EL: Development of the human kidney as shown by microdissection, I, II, III, *Arch Pathol* 76:271-302, 1963.)

φοροποιούμενα σωληνάκια προσλαμβάνονται το αίμα S

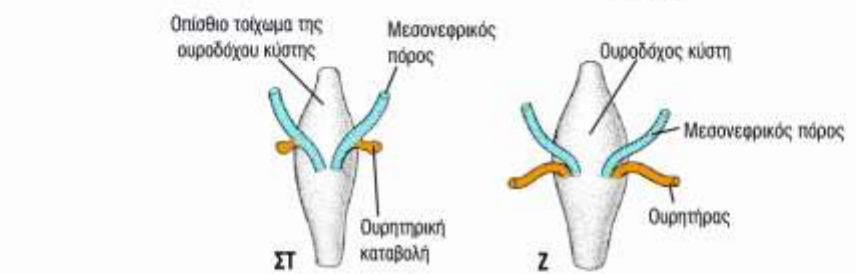
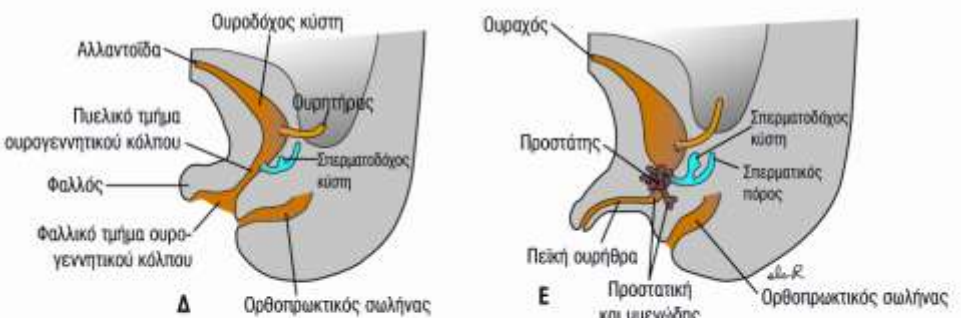
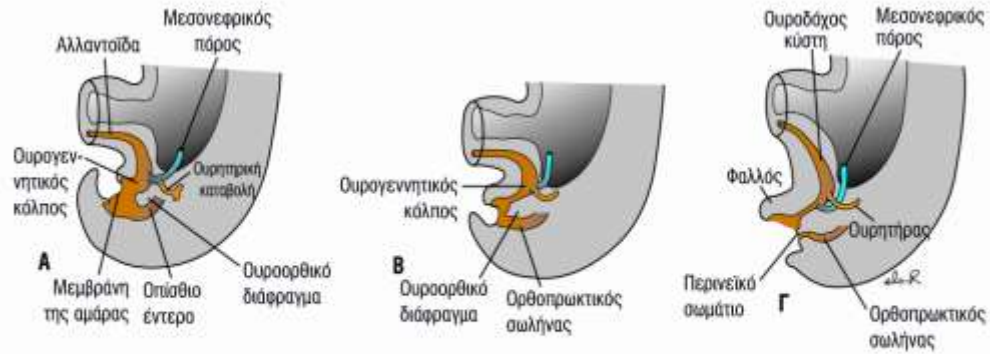
- Κατά την ανάπτυξη των νεφρών → σχηματισμός 15 διαδοχικών γενεών από νεφρώνες στην περιφερική ζώνη με τους εξωτερικούς νεφρώνες λιγότερο ώριμους από αυτούς στην πιο εσωτερική περιοχή
- Στη γέννηση **800.000 έως 1.000.000 νεφρώνες**
- Η αύξηση του μεγέθους των νεφρών μετά τη γέννηση οφείλεται στην επιμήκυνση των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και του διάμεσου ιστού
- Λειτουργική ωρίμανση των νεφρών μετά τη γέννηση
- Έναρξη σπειραματικής διήθησης περίπου την 12η εβδομάδα, ο ρυθμός της διήθησης αυξάνεται μετά τη γέννηση



Η άνοδος των νεφρών οφείλεται στη διαφορική αύξηση του σώματος, τα νεφρά ουσιαστικά δεν αλλάζουν θέση, αλλά αυξάνεται το μήκος του εμβρύου

Αποτυχία ανόδου του ενός ή και των δύο νεφρών, δημιουργία **πυελικού νεφρού**

Συνένωση των δύο περιοχών μετανεφρικού μεσοδέρματος στην πυελική περιοχή, **πεταλοειδής νεφρός**, 1 προς 600 γεννήσεις



Ενωμάτωση των μεσонеφρικών πόρων στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης

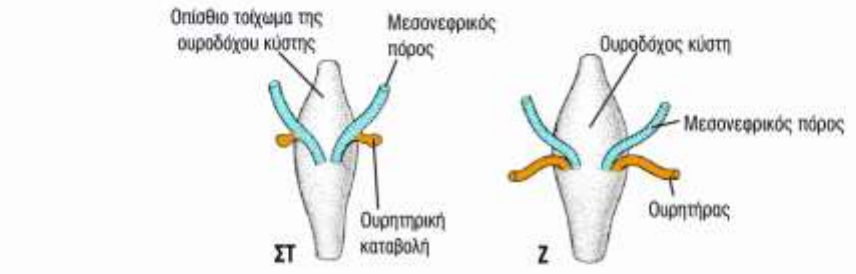
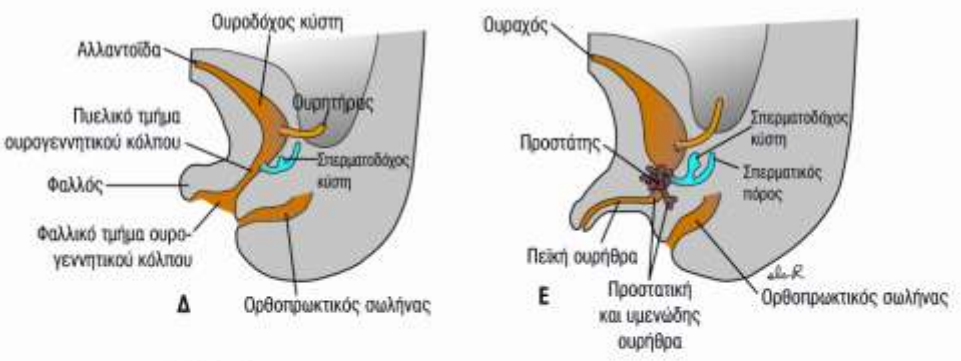
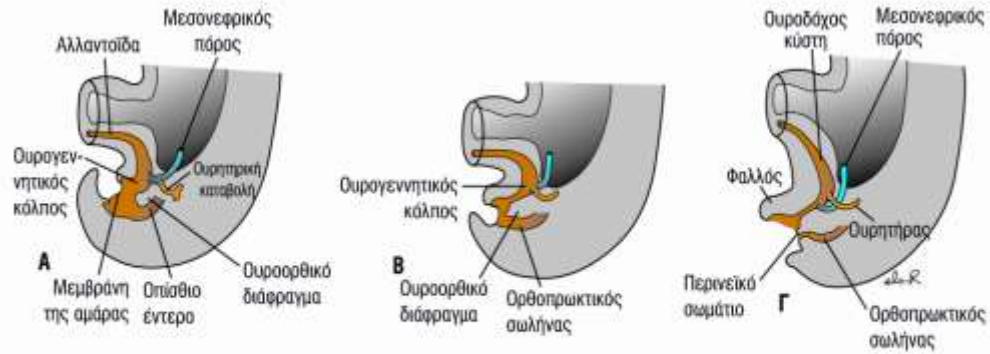
• Η υπόλοιπη ουροποιητική οδός (ουροδόχος κύστη, ουρήθρα) προέρχεται από το ενδόδερμα του ουρογεννητικού κόλπου και το σπλαγχνικό μεσέγχυμα

• Το πρόσθιο τμήμα της αμάρας ονομάζεται ουρογεννητικός κόλπος

• Τέλος της 5ης εβδ. διαίρεση της αμάρας από το ουροορθικό διάφραγμα (μεσοδερματικής προέλευσης) σε ορθοπρωκτικό σωλήνα και ουρογεννητικό κόλπο.

• Συμπλήρωση του διαχωρισμού έως την 8η εβδ.

• Ο αμαρικός υμένας διαιρείται σε ουρογεννητικό και πρωκτικό υμένα

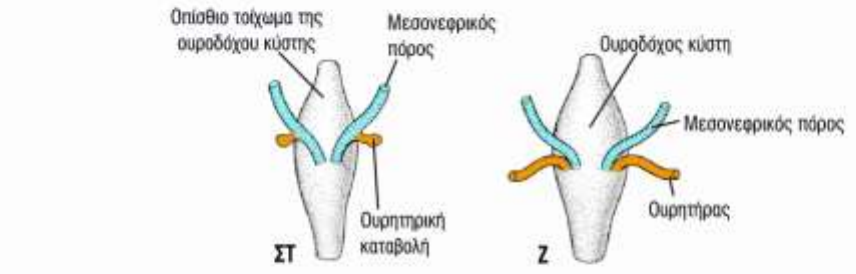
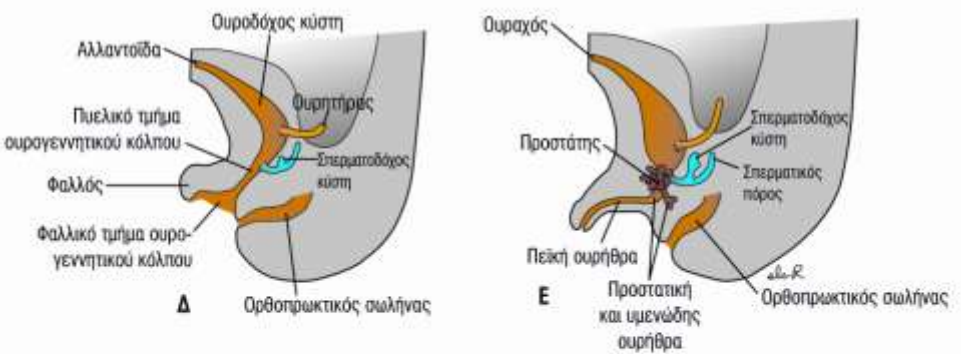
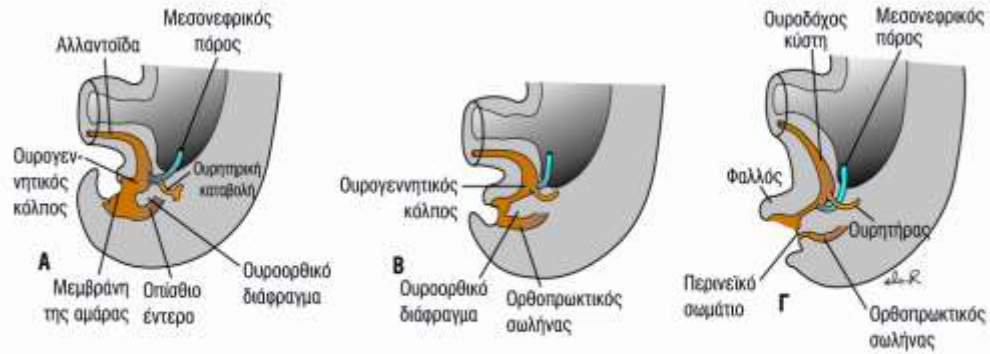


Ενωμάτωση των μεσονεφρικών πόρων στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης

Ο αρχέγονος ουρογεννητικός κόλπος διακρίνεται σε τρία μέρη (1) το ανώτερο ευρύτερο τμήμα που συνέχεται με την αλλαντοΐδα σχηματίζει την **ουροδόχο κύστη (2) στενό πόρο, το πυελικό τμήμα του ουρογεννητικού κόλπου (στο άρρεν σχηματίζει το **προστατικό και υμενώδες τμήμα της ουρήθρας**, στα θήλεα σε υμενώδη ουρήθρα) (3) τον **οριστικό ουρογεννητικό κόλπο (φαλλικό τμήμα)** (στο θήλυ σχηματίζει τον πρόδομο του κολεού, στο άρρεν την **πείκη ουρήθρα**)**

Ο συνδετικός και λείος μυϊκός ιστός της ουρήθρας → προέλευση από το σπλαγχνικό μεσόδερμα

Μετατροπή της αλλαντοΐδας σε ινώδη χορδή τον **ουραχό (στον ενήλικα -μέσος ομφαλοκυστικός σύνδεσμος)**



Ενσωμάτωση των μεσонеφρικών πόρων στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης

Ενσωμάτωση των μεσонеφρικών πόρων και των ουρητηρικών καταβολών στο οπίσθιο τοίχωμα του ουρογεννητικού κόλπου

- Με τη διαίρεση της αμάρας ενσωμάτωση των ουραίων τμημάτων των μεσонеφρικών πόρων στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως
- Οι ουρητήρες σταδιακά αποκτούν ανεξάρτητη εκβολή στην ουροδόχο κύστη
- Με την άνοδο των νεφρών μετατόπιση των στομίων των ουρητήρων προς τα πάνω
- Το τμήμα του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως που σχηματίζεται με την ενσωμάτωση των πόρων (τρίγωνο της ουροδόχου κύστεως)- μεσοδερματική προέλευση
- Σταδιακά αντικατάσταση του μεσοδέματος του τριγώνου από ενδοδερμικό επιθήλιο σπλαγχνικό μεσόδερμα → λείους μυς της ουροδόχου κύστεως

Ουρήθρα

- Ενδοδερμική προέλευση
- Συνδετικός και λείος μυϊκός ιστός από το σπλαγχνικό μεσόδερμα
- Στο τέλος του 3ου μήνα από την ουρήθρα δημιουργία προσεκβολών και σχηματισμός του **προστάτη αδένα στο άρρεν** (επίδραση διωδροτεστοστερόνης)
- Από την ουρήθρα κάτω από τον προστάτη εκβλαστάνουν οι βολβουρηθραίοι αδένες
- Στο θήλυ, το εγγύς τμήμα της ουρήθρας παράγει τους ουρηθραίους και παραουρηθραίους αδένες

Συγγενείς ανωμαλίες στην περιοχή της αμάρας

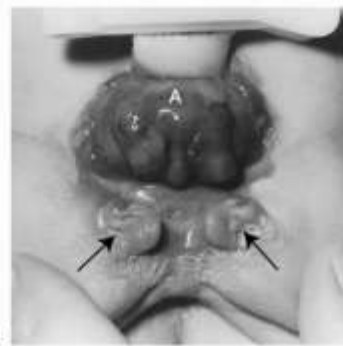
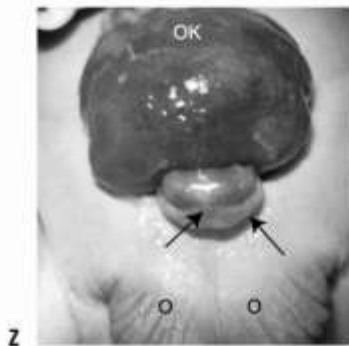
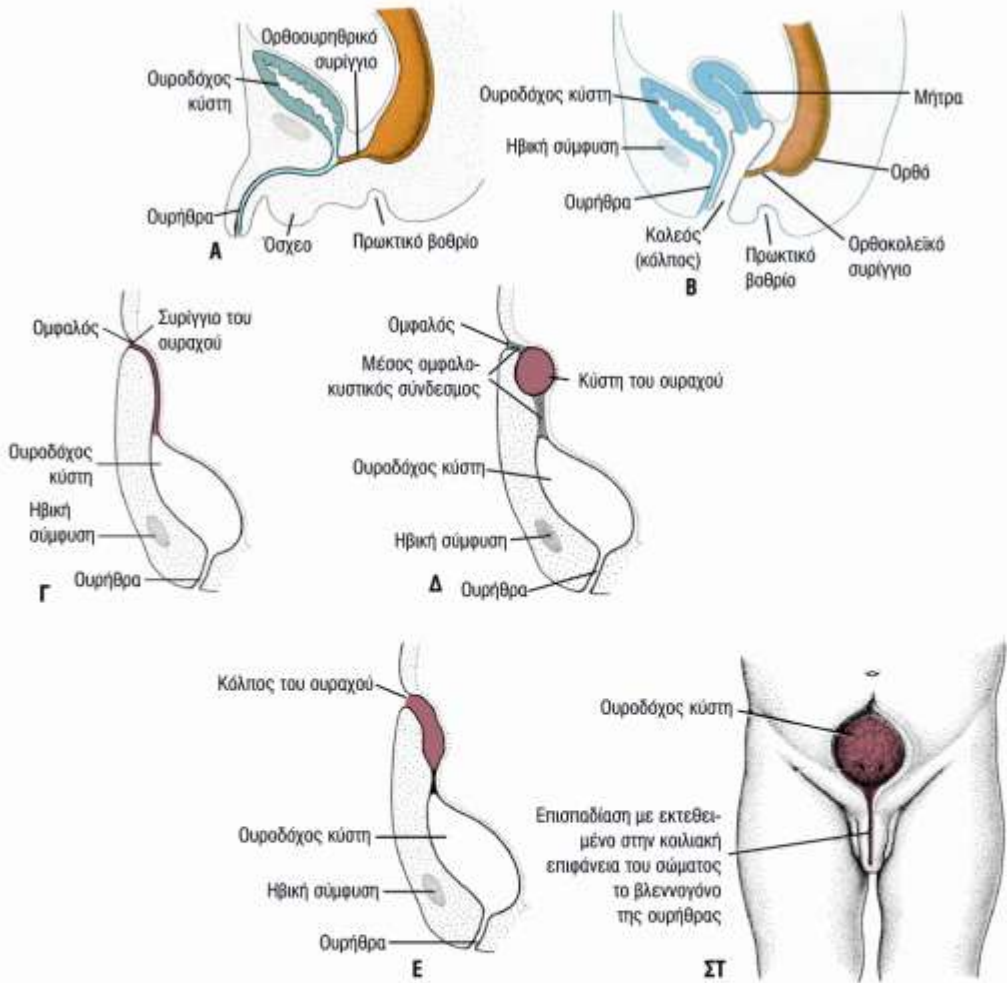
- Ορθοουρηθρικά και ορθοκολεϊκά συρίγγια

- Ατελής διαίρεση του πρωκτικού σωλήνα από τον ουρογεννητικό κόλπο λόγω ατελούς ανάπτυξης του ουροορθικού διαφράγματος ή του μικρού μεγέθους της κοιλότητας της αμάρας

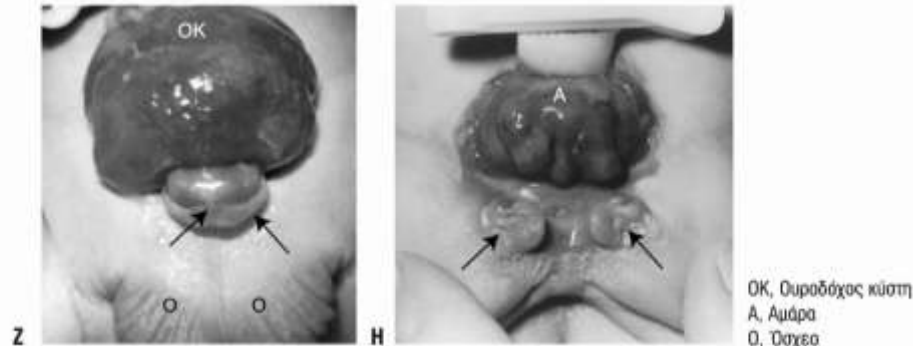
- Μετατόπιση πρόσθια της εκβολής του οπίσθιου εντέρου

- Αποτυχία εκφύλισης της αλλαντοΐδας

- Σχηματισμός συριγγίων κύστεων και κόλπων



OK, Ουροδόχος κύστη
A, Αμάρα
O, Όσχεο



Εκτροφή ουροδόχου κύστεως και αμάρας
Ανώμαλη διεργασία της κάμψης του εμβρύου με αποτέλεσμα οι πλάγιες πτυχές και το ουραίο χείλος του εμβρυϊκού δίσκου δεν συμπλησιάζουν κατά μήκος της κοιλιακής μέσης γραμμής στην πυελική περιοχή του εμβρύου
Ανωμαλία στο κοιλιακό (πρόσθιο) σωματικό τοίχωμα

Ο βλεννογόνος του οπίσθιου τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως (εκτροφή ουροδόχου κύστεως) ή ο αυλός της αμάρας (εκτροφή της αμάρας) εκτίθενται στην κοιλιακή επιφάνεια του σώματος

• Η εκτροφή της ουροδόχου κύστεως, λιγότερο οξεία κατάσταση και λιγότερο συνήθης (1 στις 200.000 γεννήσεις) συνοδεύεται συνήθως από **επισπαδίαση** (άνοιγμα κατά μήκος της ραχιαίας επιφάνειας του πέους, η ουρήθρα εκτίθεται στο περιβάλλον).

Πιθανόν οφείλεται στην έλλειψη μετανάστευσης μεσοδέρματος στην περιοχή μεταξύ ομφαλού και γεννητικού φύματος και ρήξη του εξωδέρματος

• Η εκτροφή της αμάρας πιο συχνή κατάσταση (1 στις 30.000 γεννήσεις), πιο οξεία κατάσταση, συνοδεύεται από ανωμαλίες του νωτιαίου μυελού και ομφαλοκήλη.

Πιθανόν οφείλεται σε ανώμαλη μετανάστευση του μεσοδέρματος στη μέση γραμμή και αποτυχία ουραίας κάμψης του εμβρύου

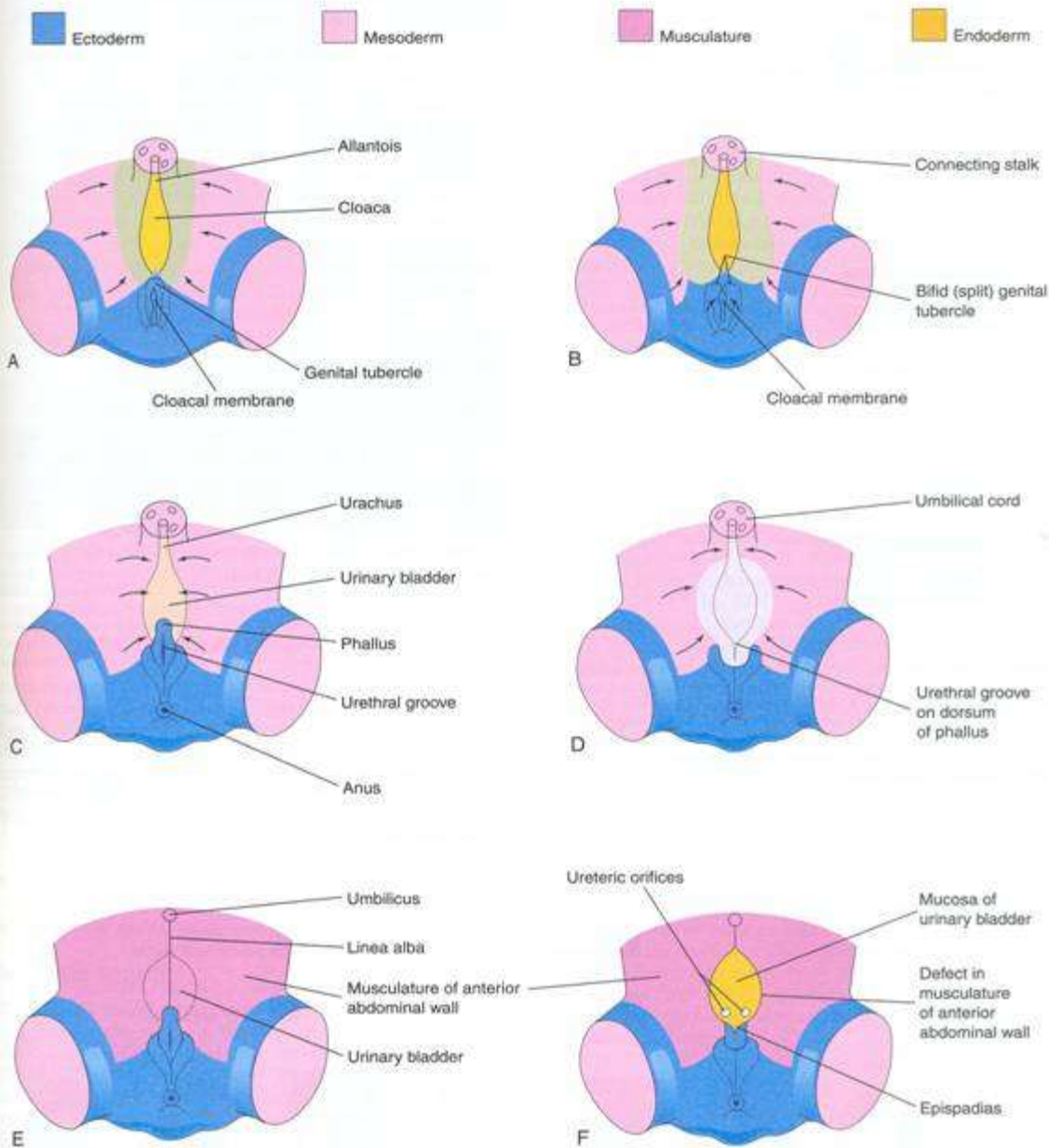
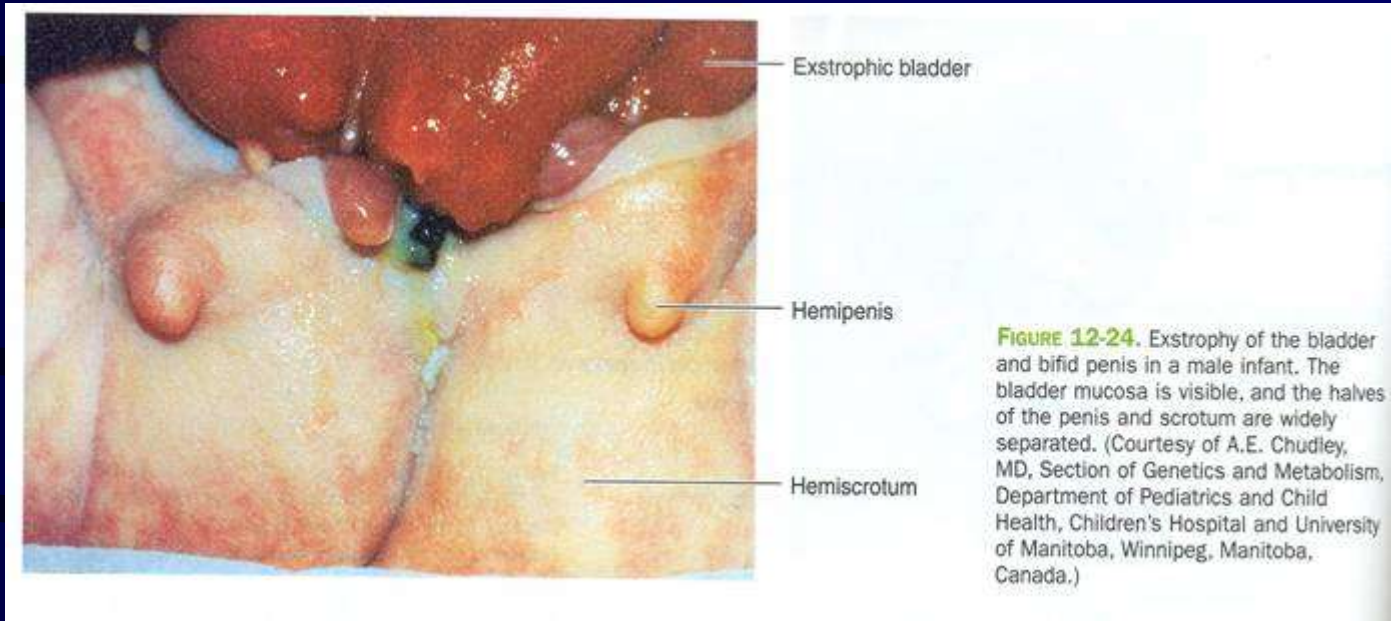


Figure 12-29. A, C, and E. Normal stages in the development of the infraumbilical abdominal wall and the penis during the fourth to eighth weeks. Note that mesoderm and later muscle reinforce the ectoderm of the developing anterior abdominal wall. B, D, and F. Probable stages in the development of exstrophy of the bladder and epispadias. B, D, and F. Note that the mesenchyme fails to extend into the anterior abdominal wall anterior to the urinary bladder. Also note that the genital tubercle is located in a more caudal position than usual and that the urethral groove has formed on the dorsal surface of the penis. F. The surface ectoderm and anterior wall of the bladder have ruptured, resulting in exposure of the posterior wall of the bladder. Note that the musculature of the anterior abdominal wall is present on each side of the defect. (Based on Patten BM, Barry A: The genesis of exstrophy of the bladder and epispadias. Am J Anat 90:35, 1952.)

Η ρήξη της μεμβράνης της αμάρας πριν τη διαίρεσή της αμάρας από το ουροορθικό διάφραγμα προκαλεί την εκτροφή της αμάρας με αποτέλεσμα την έκθεση στο περιβάλλον του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως και του οπίσθιου εντέρου



Εκτροφή της ουροδόχου κύστεως

δισχιδές πέος, εμφανής ο βλεννογόνος της ουροδόχου κύστεως, διαίρεση του όσχεου

Επινεφρίδια

- Ο φλοιός σχηματίζεται από μεσόδερμα
- Ο μυελός από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας
- 6η εβδ., κύτταρα του κοιλωματικού επιθηλίου σχηματίζουν τον εμβρυϊκό φλοιό και τα συμπαθητικά γάγγλια το μυελό
- μια δεύτερη στιβάδα μεσοδέρματος → φλοιό του ενήλικα
- 8η -9η εβδ. ο φλοιός → κορτικοστεροειδή, ανδρογόνα και πρόδρομες οιστριόλες, μυελός μικρά ποσά επινεφρίνης

Επινεφρίδια

- Τα επινεφρίδια στο νεογέννητο με μέγεθος 20 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος του αδένος στον ενήλικα
- Στα επινεφρίδια του νεογέννητου παρουσία σπειροειδούς και στηλιδωτής ζώνης
- Εξαφάνιση του εμβρυϊκού φλοιού έως τον πρώτο χρόνο και σημαντική ελάττωση του μεγέθους των επινεφριδίων
- Η δικτυωτή ζώνη σχηματίζεται έως το τέλος του τρίτου έτους



primordium of
suprarenal gland

mesonephros

liver

primordium of
suprarenal medulla

dorsal aorta

bronchial bud

Ανωμαλίες της επαγωγικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ουρητηρικής καταβολής και του μετανεφρικού μεσοδέρματος προκαλούν νεφρική αγενεσία ή δυσπλασία

- Νεφρική αγενεσία (μεταλλάξεις στα Pax-2, WT- 1, Wnt- 4)
(1 στις 10.000 γεννήσεις)

Ετερόπλευρη (μονόπλευρη) -1:1500 άτομα, επιβίωση των νεογνών αλλά συνύπαρξη διαφόρων ανωμαλιών, ανώμαλη ανάπτυξη των κατώτερων ουροφόρων οδών και μερικές φορές συνυπάρχει απουσία παραγώγων των γεννητικών πόρων, διαμαρτίες της καρδιάς, στενώσεις στη γαστρεντερική οδό, υπερτροφία του μονήρη νεφρού

αμφοτερόπλευρη-σπάνια, ολιγοϋδράμνιο (επειδή οι νεφροί συμβάλλουν στην παραγωγή του αμνιακού υγρού ανεπαρκής η ποσότητά του), μετά τη γέννηση το έμβρυο πεθαίνει

Πλήρης
 διαίρεση της
 ουρητηρικής
 καταβολής (C)
 ή δημιουργία
 δύο
 ουρητηρικών
 καταβολών (F)
 → δύο
 νεφρούς
 ετερόπλευρα
 (υπεράριθμος
 νεφρός) με
 δισχιδή
 ουρητήρα (C)
 ή δύο
 ξεχωριστούς
 ουρητήρες (F)

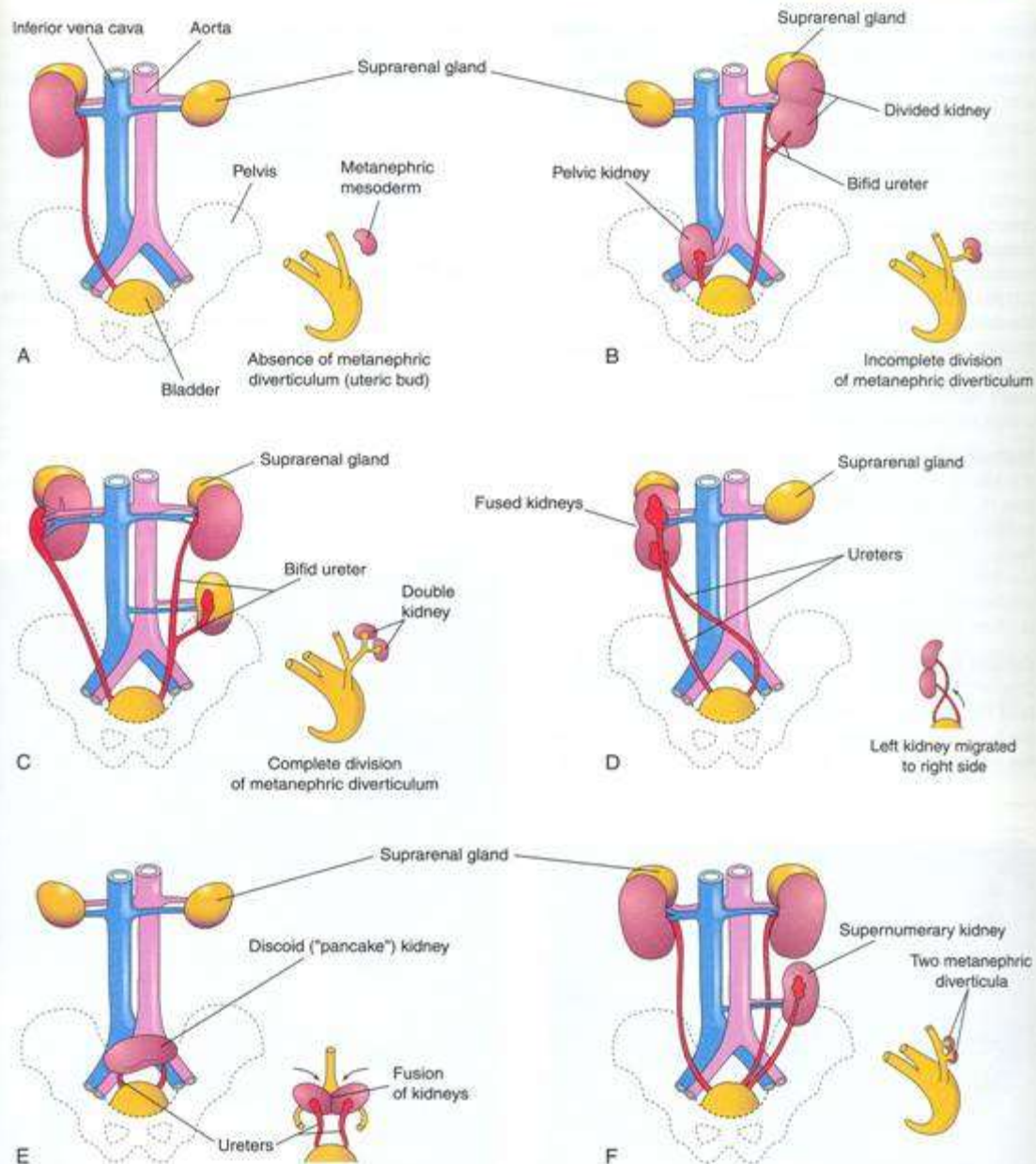


FIGURE 12-13. Illustrations of various anomalies of the urinary system. The small sketch to the lower right of each drawing illustrates the probable embryologic basis of the anomaly. **A**, Unilateral renal agenesis. **B**, Right side, pelvic kidney; left side, divided kidney with a bifid ureter. **C**, Right side, malrotation of the kidney; left side, bifid ureter and supernumerary kidney. **D**, Crossed renal ectopia. The left kidney crossed to the right side and fused with the right kidney. **E**, Discoid kidney resulting from fusion of the kidneys while they were in the pelvis. **F**, Supernumerary left kidney resulting from the development of two metanephric diverticula.

Α.
 Ετερόπλευρη
 νεφρική
 αγενεσία



Αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία

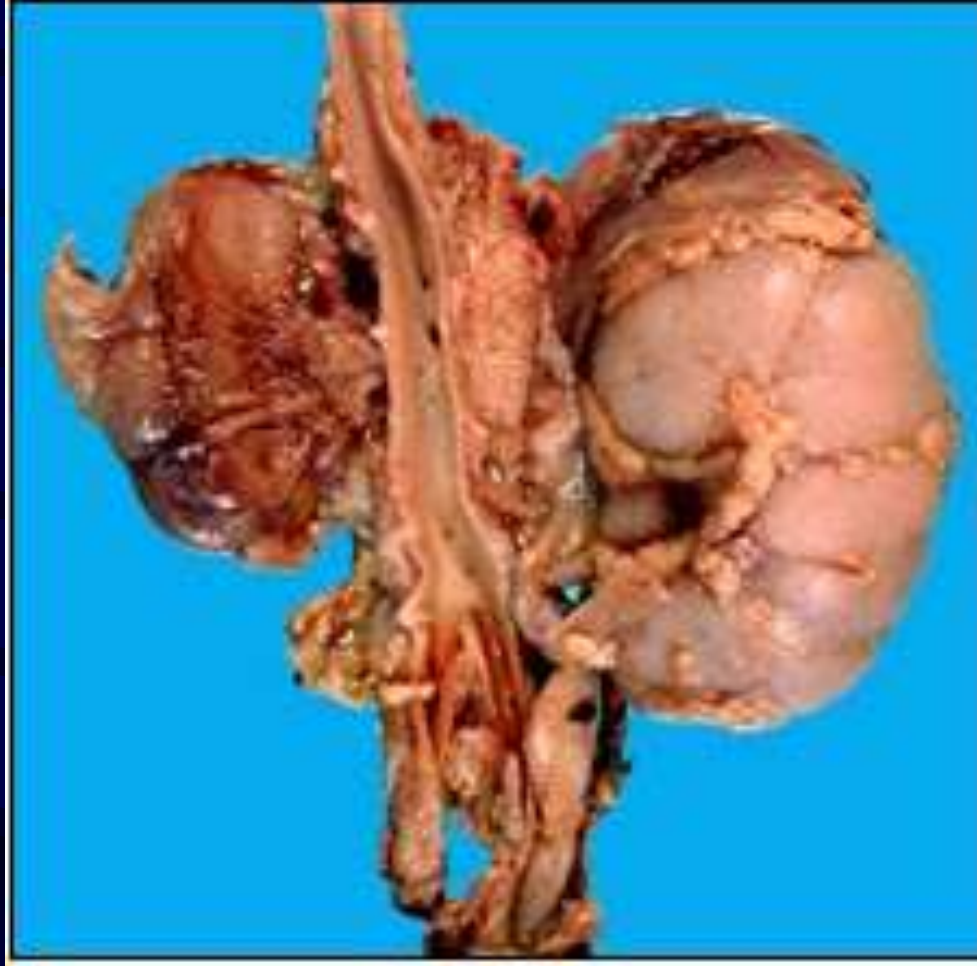
Τα τοιχώματα της μήτρας πιέζουν το αναπτυσσόμενο έμβρυο , δημιουργία ενός φάσματος ανωμαλιών και ανάπτυξη **προσωπίου**

Potter

παραμορφωμένα άκρα
ρυτιδωμένο και ξηρό
δέρμα

ανώμαλο πρόσωπο με
αφεστώτες οφθαλμούς,
μύτη όμοια με ράμφος
παπαγάλου, υποπλασική
κάτω γνάθο, χαμηλή
θέση ώτων

Renale Agenesie



Νεφρική αγενεσία (μονόπλευρη)

Όγκος Wilms

- Εμφάνιση νεοπλασιών στα νεφρά
- Μεταλλάξεις στο γονίδιο WT-1 (βραχύ σκέλος χρωμοσώματος 11, μεταγραφικός παράγοντας) υπεύθυνες για τον όγκο **Wilms** (νεφροβλάστωμα)
- Οι νεοπλασίες αυτές αναπτύσσονται τα πρώτα πέντε χρόνια της παιδικής ηλικίας, δυνατόν να συμβούν και στο έμβρυο
- Άτομα με όγκο Wilms παρουσιάζουν διαμαρτίες των οφθαλμών και του εγκεφάλου, διαταραχές γονιδίων κοντά στο μεταλλαγμένο WT1 γονίδιο
- **Σύνδρομο WAGR** (όγκος Wilms, ανιριδία, διαμαρτίες γεννητικού συστήματος, νοητική καθυστέρηση)
- Ετερόζυγες μεταλλάξεις στο WT-1 γονίδιο συνδέονται με το **σύνδρομο Denys-Drash**, νεφρικές ανωμαλίες, ψευδοερμαφροδιτισμό, όγκο Wilms

- Νεφρική υποπλασία
 - μικρός αριθμός νεφρώνων
 - πιθανές αιτίες η ανεπάρκεια αυξητικών παραγόντων ή των υποδοχέων τους στο κρίσιμο στάδιο της μετανεφρογένεσης
- Νεφρική δυσπλασία
 - ανώμαλη ανάπτυξη των νεφρώνων
 - υποτυπώδεις πόροι επενδύμενοι από αδιαφοροποίητο επιθήλιο και περιβαλλόμενοι από παχιές στιβάδες συνδετικού ιστού

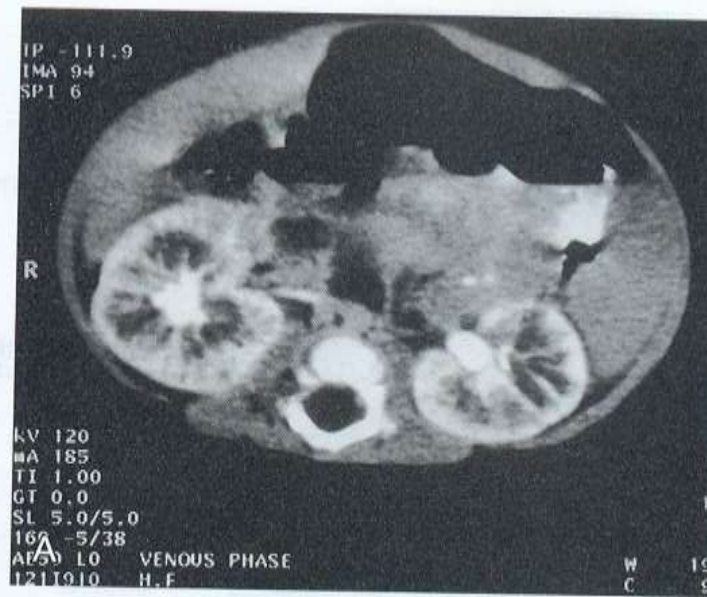
Μετάλλαξη του μεταγραφικού παράγοντα Pax-2 (αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα)
- Υπεράριθμοι νεφροί
 - Πρώιμη διαίρεση της ουρητηρικής καταβολής πριν τη συμπύκνωση του μετανεφρικού βλαστήματος

Συγγενείς πολυκυστικοί νεφροί

Υπαρξη πολυάριθμων κύστεων στο παρέγχυμα και στην πύελο και ανεπαρκή υπολείμματα λειτουργικού νεφρού

- Δύο τύποι της νόσου
 - **Αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος**, μεταλλάξεις στο γονίδιο του **χρωμοσώματος 6** (βρεφικός τύπος), 1 στις 5.000 γεννήσεις, νεφρική ανεπάρκεια κατά τη νηπιακή και πρώιμη παιδική ηλικία, προοδευτική ανωμαλία, πολλαπλές κύστεις στους αθροιστικούς πόρους
 - **Αυτοσωματικός επικρατής τύπος**, μεταλλάξεις σε δύο γονίδια στα **χρωμοσώματα 4 και 16** (τύπος ενήλικα), 1 στις 500 έως 1000 γεννήσεις, κύστεις σε όλα τα τμήματα του νεφρώνα, δεν προκαλούν νεφρική ανεπάρκεια μέχρι την ενήλικα ζωή, λιγότερο προοδευτική ανωμαλία

Βρεφικός τύπος
πολυκυστικού
νεφρού



Πλειοκυστικός
νεφρός

FIGURE 12-19. Cystic kidney disease. **A**, Computed tomography scan (contrast enhanced) of the abdomen of a 5-month-old male infant with infantile polycystic kidney disease. Note the linear ectasia (cysts) of collecting tubules. **B**, Ultrasound scan of the left kidney of a 15-day-old male infant showing multiple noncommunicating cysts with no renal tissue (unilateral multicystic dysplastic kidney). (Courtesy of Dr. Prem S. Sahni, formerly of the Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

Συγγενείς πολυκυστικοί νεφροί

- Τα γονίδια που υπόκεινται σε μετάλλαξη στον αυτοσωματικό επικρατή τύπο κωδικοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες **ADPKD-1** και **ADPKD-2** (**autosomal dominant polycystic kidney disease**) που συμμετέχουν στην παραγωγή των πρωτεϊνών **polycystin-1** (χρωμ. 16) και **polycystin-2** (χρωμ.4), που είναι υπεύθυνες για την κορυφαία και βασική-πλάγια πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων
- Η προέλευση και η παθογένεια δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί
- Σύμφωνα με την παλαιά θεωρία της <<μη συνένωσης>> αδυναμία αποκατάστασης επικοινωνίας νεφρώνων με αθροιστικά σωληνάκια,
- Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η αρχική αιτία είναι η ανώμαλη ευρεία διεύρυνση των τμημάτων των νεφρώνων, ειδικότερα στις αγκύλες του Henle
- Άλλες μελέτες σε ποντίκια δείχνουν ελαττωματική έκφραση του EGF και αυξημένα επίπεδα των προϊόντων μερικών ογκογονιδίων στα σωληνάκια των πολυκυστικών νεφρών
- Ύπαρξη κύστεων και σε άλλα όργανα όπως ήπαρ και πάγκρεας

Αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος,

Autosomal recessive inherited renal polycystic dysplasia

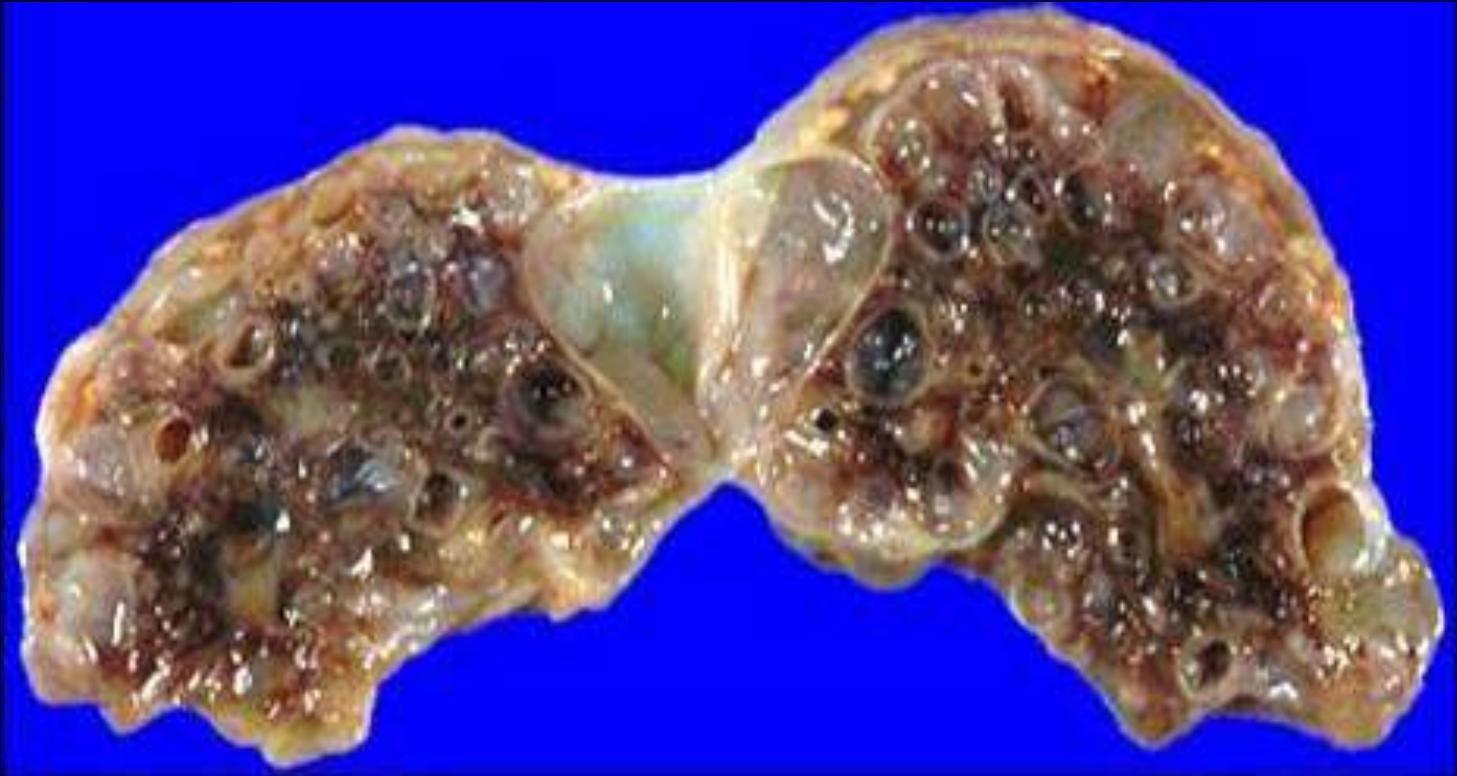


Μεταλλάξεις στο *PKHD1* γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη **POLYDUCTIN** (**FIBROCYSTIN**) απαραίτητη για τη συγκρότηση και κίνηση των κροσσών (άγνωστη η δράση των κροσσών στη διατήρηση της φυσιολογικής δομής των νεφρικών δομών, του ήπατος και χοληφόρου συστήματος)

Πλειοκυστική δυσπλασία

- Πρόκειται για ανωμαλία που συναντάται σε 1 στις 1.000 γεννήσεις, ενώ στις μισές περιπτώσεις συνδέεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γενετικά σύνδρομα και άλλες διαμαρτίες (κυρίως καρδιακές). Υπερηχογραφικά, οι νεφροί απεικονίζονται με πολλαπλές κύστεις ποικίλου μεγέθους, που δεν επικοινωνούν μεταξύ τους και απουσία νεφρικού ιστού
- Η διάμετρος των κύστεων καθορίζει και το τελικό μέγεθος των νεφρών, που μπορεί να είναι μεγάλο ή μικρό. Μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη, ετερόπλευρη ή να αφορά σε ένα τμήμα του νεφρού.
- Στην αμφοτερόπλευρη νόσο, συνυπάρχει ανυδράμνιο και η ουροδόχος κύστη είναι απύσα. Όταν πρόκειται για αμφοτερόπλευρη νόσο, η πρόγνωση είναι μοιραία, ενώ στη μονόπλευρη νόσο, η πρόγνωση είναι καλή (αν και σε ένα μεγάλο ποσοστό συνυπάρχουν και άλλες ουρογεννητικές ανωμαλίες).
- Υπάρχει διχογνωμία απόψεων σχετικά με τη προφυλακτική νεφρεκτομή, ενώ η πλειοψηφία των ουρολόγων υιοθετεί τη συντηρητική αντιμετώπιση, καθώς ο προσβεβλημένος νεφρός υποστρέφεται και μπορεί να εξαφανιστεί

Πλειοκυστική δυσπλασία



Συγγενείς ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος

Πολλές από τις ανωμαλίες είναι ασυμπτωματικές και άλλες εμφανίζονται μεταγενέστερα

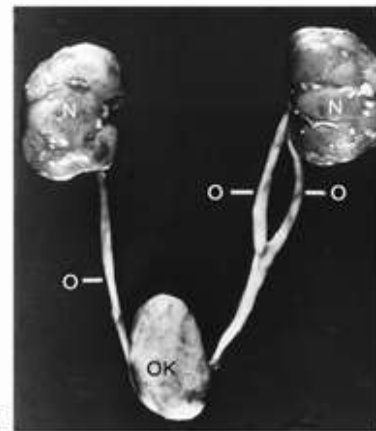
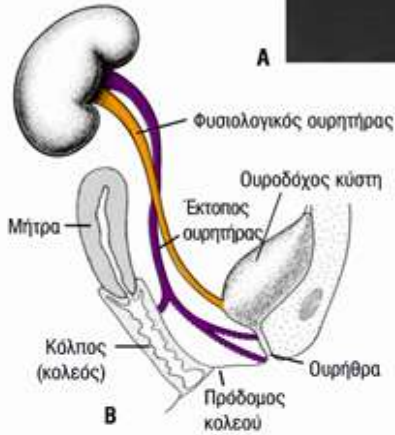
Διπλασιασμός του ουρητήρα

Λόγω πρόωρης διακλάδωσης της ουρητηρικής καταβολής, μερικό ή πλήρη διπλασιασμό του ουρητήρα, ανάλογα με το πόσο πρώιμα κατά την ανάπτυξη η ουρητηρική καταβολή διαχωρίζεται σε δύο κλάδους

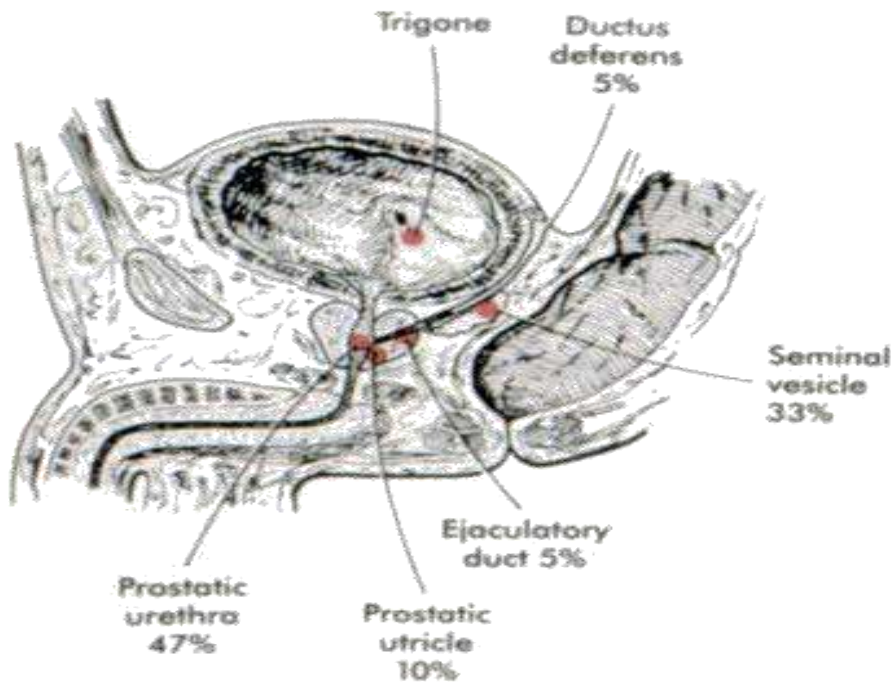
-παλινδρόμηση ούρων,
λοιμώξεις

Έκτοπος ουρητήρας (αποτέλεσμα δεύτερης ουρητηρικής καταβολής)

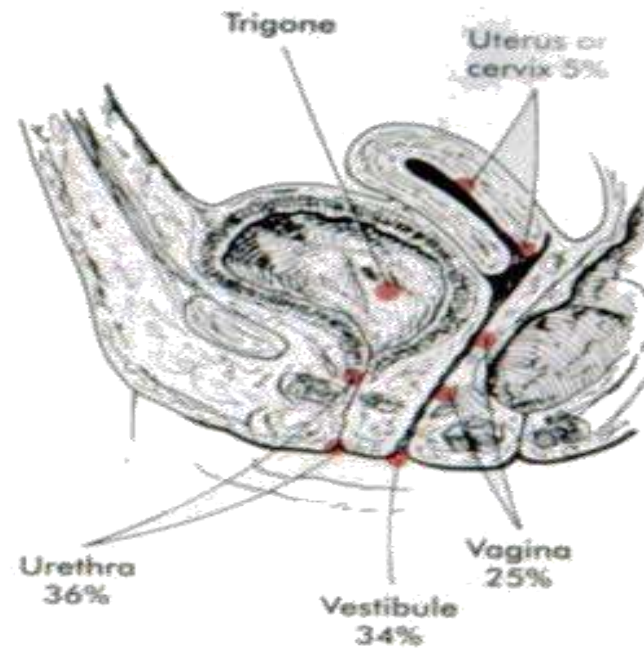
Εκβολή του ενός ουρητήρα στον κολεό ή στην ουρήθρα λόγω ανώμαλης χαμηλής εντόπισης της ουρητηρικής καταβολής στο μεσονεφρικό πόρο



OK, Ουροδόχος κύστη
N, Νεφρός
ΜΟΣ, Μέσος ομφαλοκυστικός σύνδεσμος (ουραχός)
O, Δισχιδής ουρητήρας



Male



Female

FIG. 17-17 Common sites of ectopic ureteral orifices.
(Modified from Gray and Skandalakis [1972].)

Έκτοπος ουρητήρας

Άρρεν

(πάνω από τον σφιγκτήρα μη της ουρήθρας), προστατική ουρήθρα
εκσπερματικό πόρο
σπερματικό πόρο
σπερματοδόχο κύστη
επώδυνη ούρηση
υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
απουσία ακράτειας ούρων

Θήλυ

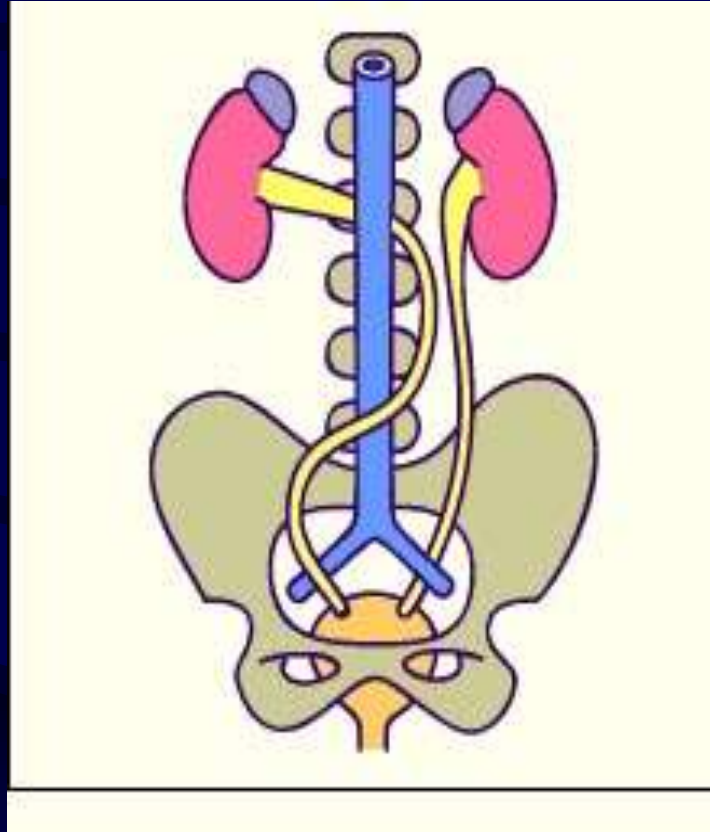
(εξωσφιγκτηρικά στόμια)
πρόδομο
κολεό
μήτρα
ακράτεια ούρων

Ανωμαλίες ουρητήρων και πυέλου

- Διπλή πύελος (ατελής διαίρεση της ουρητηρικής καταβολής)
- Μεγαλοουρητήρας
 - χάλαση ή απόφραξη ουρητηρικών στομίων,
 - Ο αποφρακτικός μεγαλοουρητήρας οφείλεται σε ανωμαλία του μεσονεφρικού πόρου (βλάβη στο μυϊκό τοίχωμα, απουσία περίστασης)
 - μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα
 - συχνές λοιμώξεις
- Ουρητηροκήλη
 - ατελή διάτρηση της μεμβράνης του ουρητηρικού στομίου που φυσιολογικά διατριταίνεται την 7η-8η εβδ
- Ατρησία-Στένωση ουρητήρων
 - συγγενής στένωση στην πυελουρητηρική συμβολή (υδρονέφρωση)
 - στένωση στο κυστικό στόμιο (υδρουρητήρα και υδρονέφρωση)
- Οπισθοφλεβικός ουρητήρας



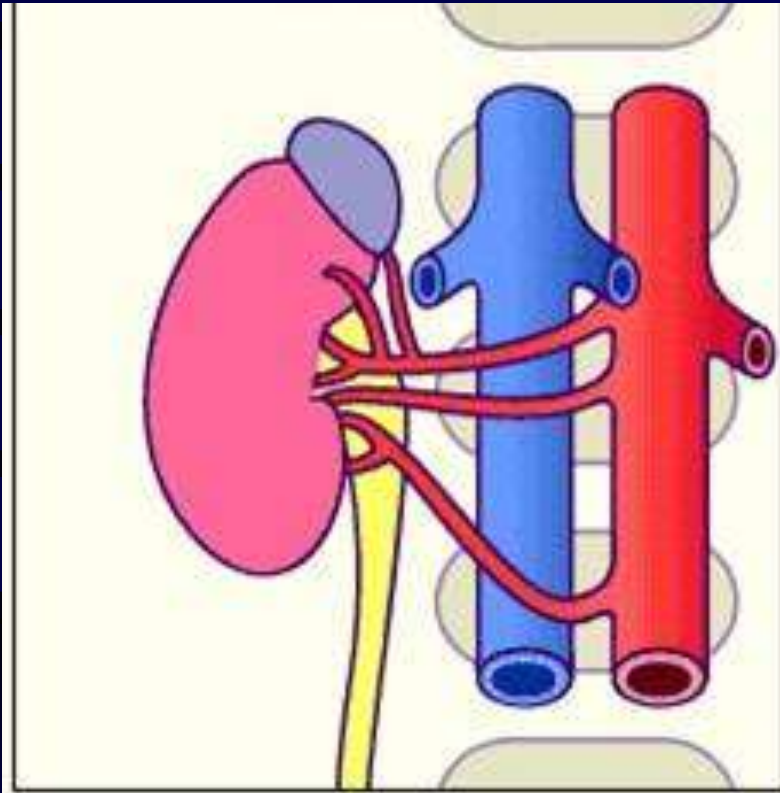
Μεγαλοουρητήρας με υδρονέφρωση



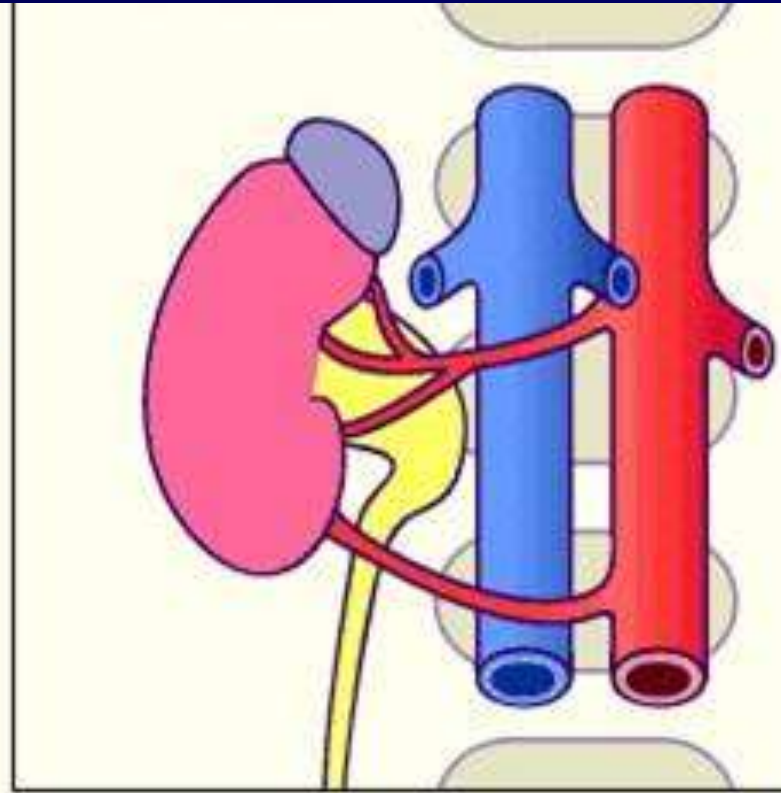
Οπισθοφλεβικός ουρητήρας

Ανωμαλίες κατά την νεφρική μετανάστευση και περιστροφή

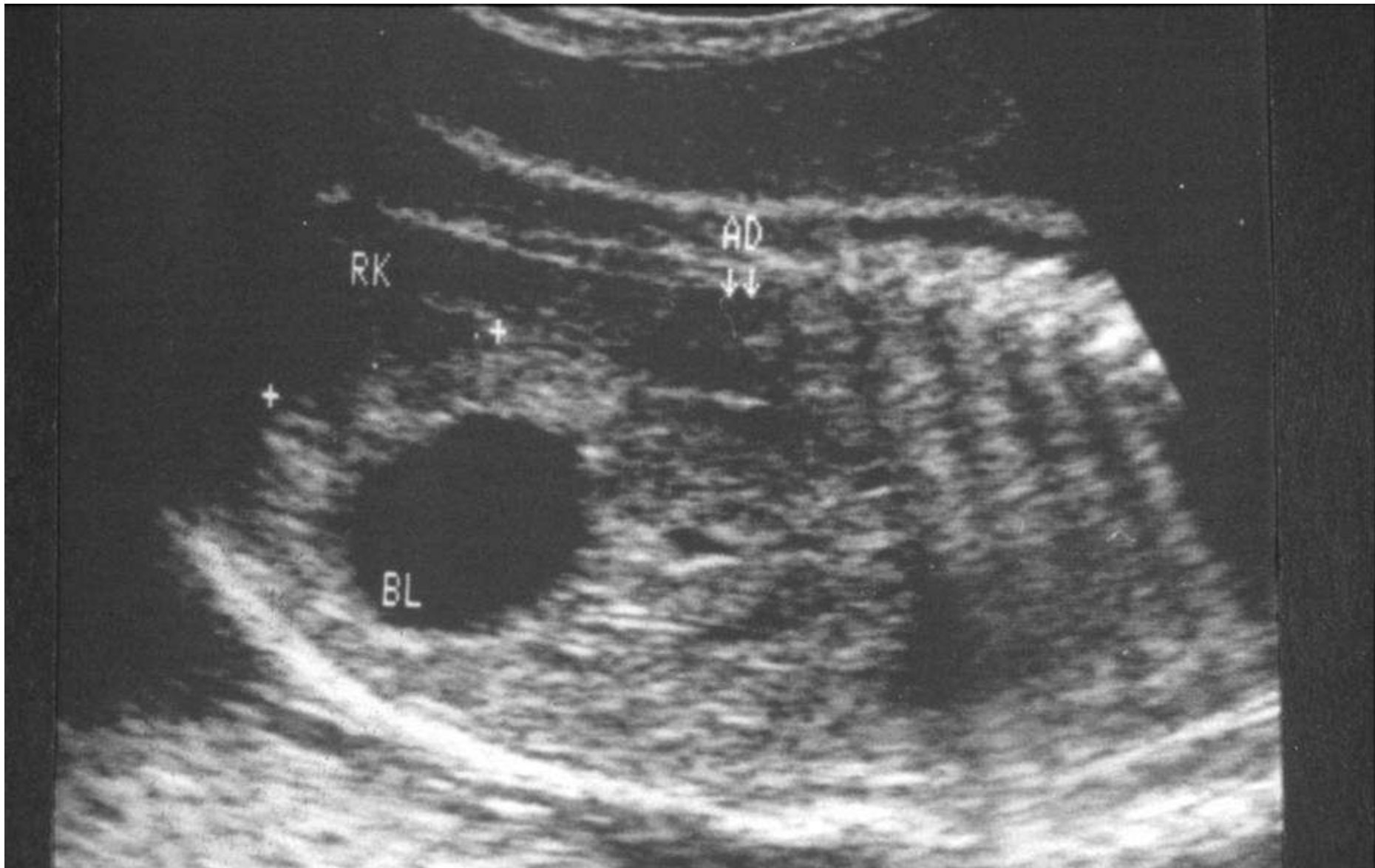
- Κατά την άνοδο του νεφρού στο κοιλιακό επίπεδο αγγειώνεται από αρτηρίες εκφυόμενες από υψηλότερα επίπεδα της αορτής, εκφύλιση των χαμηλότερων εμβρυϊκών αγγείων
 - η παραμονή των εμβρυϊκών αγγείων → **υπεράριθμες αρτηρίες**
- Πυελικός νεφρός
 - συνήθως ετερόπλευρη ανωμαλία
 - ανώμαλη περιστροφή
 - αιμάτωση από κλάδους της κοινής λαγόνιας αρτηρίας



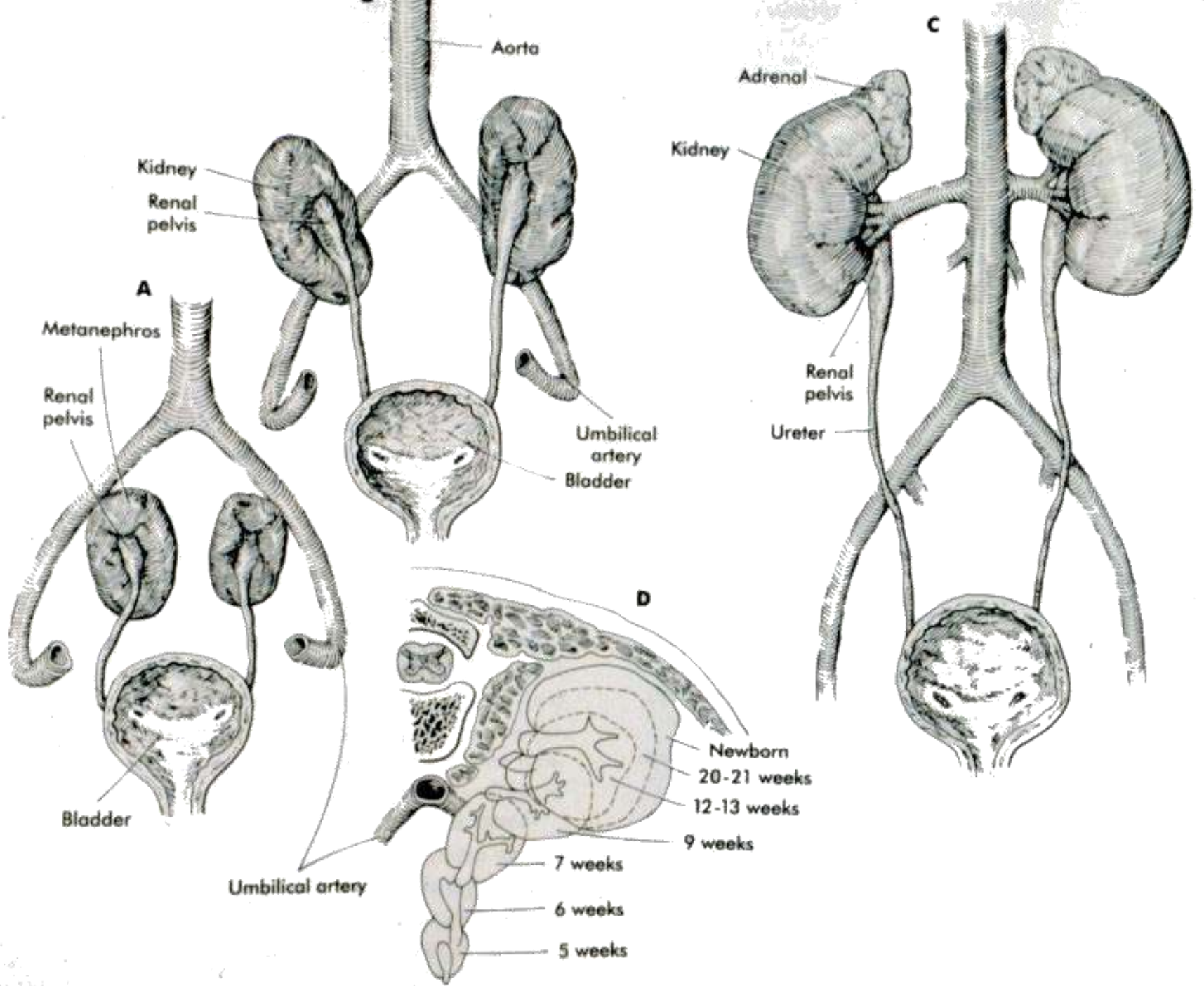
Υπεράριθμες νεφρικές αρτηρίες



Υδρονέφρωση



Πυελικός νεφρός. Ανώμαλη χαμηλή θέση δεξιού νεφρού (RK), κοντά στην ουροδόχος κύστη (BL), AD (Επινεφρίδιο),



Ανωμαλίες κατά την νεφρική μετανάστευση και περιστροφή

- **Πεταλοειδής νεφρός**

- συνένωση των κάτω πόλων των νεφρών στην πύελο
- αδυναμία ανόδου λόγω αγκιστρώσεως του στη ρίζα της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας
- εντόπιση στους κατώτερους οσφυϊκούς σπονδύλους
- οι ουρητήρες αναδύονται στην πρόσθια επιφάνεια του νεφρού
- συχνότητα-1:600 άτομα, 7% με σύνδρομο Down

- **Διασταυρούμενη εκτοπία**

- οι δύο νεφροί στο ίδιο ημιμόριο του σώματος, συνήθως συνένωση του άνω πόλου του έκτοπου νεφρού με τον κάτω πόλο του φυσιολογικού νεφρού

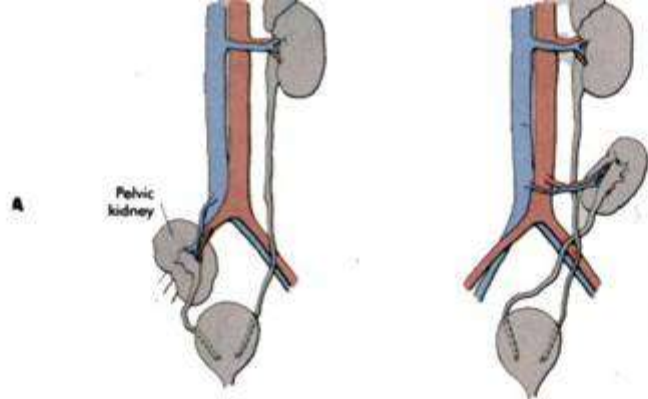


FIG. 17-14 Migration defects of the kidney. **A**, Pelvic kidney. **B**, Crossed ectopia. The right kidney has crossed the left ureter and has migrated only part of the normal distance.

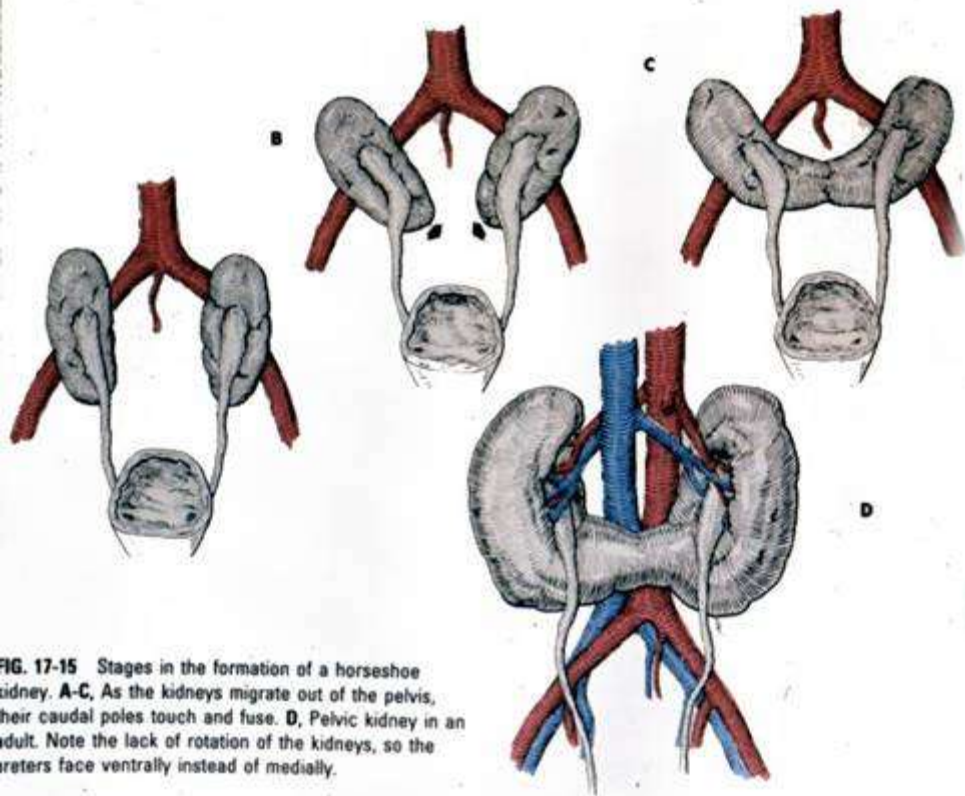


FIG. 17-15 Stages in the formation of a horseshoe kidney. **A-C**, As the kidneys migrate out of the pelvis, their caudal poles touch and fuse. **D**, Pelvic kidney in an adult. Note the lack of rotation of the kidneys, so the ureters face ventrally instead of medially.

